

**IMMUNGENETISCHER NACHWEIS VON SLA-ANTIGENEN
BEIM MINIATURSCHWEIN**

Pirkko Harju-Schlipper

Disbui. München

1989





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554824_0100

Aus dem Institut für Mikrobiologie,
Infektions- und Seuchenmedizin
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. A. Mayr
und dem Institut für
Blutgruppenforschung und Immunbiologie der
Tierzuchtforschung e.V. München Grub
(Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. A. Mayr)

Arbeit angefertigt unter Leitung von Prof. Dr. D. O. Schmid

IMMUNGENETISCHER NACHWEIS VON SLA-ANTIGENEN BEIM MINIATURSCHWEIN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Pirkko Harju-Schlipper
aus Pielisjärvi, Finnland

München 1989

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. M. Rüsse

Referent: Univ.-Prof. Dr. D.O. Schmid

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Dr.habil. G. Brem

Tag der Promotion: 28. Juli 1989

für Wolfgang

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
2.	LITERATURÜBERSICHT	3
2.1.	Haupthistokompatibilitätssystem	3
2.2.	Der Histokompatibilitätskomplex des Schweines und seine genetische Determination	5
2.2.1.	Lymphozytenantigene beim Schwein	11
2.2.2.	Die Bildung der lymphozytotoxischen Antikörper und die Bedeutung der SLA-Antigene bei der Transplantatabstoßung	18
2.2.3.	Andere Histokompatibilitätssysteme beim Schwein	21
2.3.	Die Bedeutung des SLA-Systems bei der Immunant- wort, der Krankheitsresistenz, den Leistungs- eigenschaften und der Fruchtbarkeit	22
2.4.	Festlegung einer internationalen Nomenklatur der SLA-Spezifitäten	27
2.5.	Das Göttinger Miniaturschwein, seine Herkunft und sein Zuchtziel	31
3.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	33
3.1.	Material und Methoden	33
3.1.1.	Miniaturschweine und Versuchsaufbau	33
3.1.2.	Lymphozytenisolierung aus peripherem Blut	35
3.1.3.	Serologischer Nachweis der Lymphozytenantigene	38
3.1.3.1.	Mikrozytotoxizitätstest	38
3.1.4.	Gewinnung der Antilymphozytenserum	41
3.1.4.1.	Immunisierung mit Vollblut	42
3.1.4.2.	Gewinnung der Immunsere	43
3.1.4.3.	Fraktionierung der Immunsere durch Absorption	44

4.	ERGEBNISSE	46
4.1.	Typisierung der Miniatureschweine mit definierten Antilymphozytenseren aus dem Institut für Haustiergenetik der Tierärztlichen Hochschule Kopenhagen	46
4.2.	Ergebnisse der Familienuntersuchungen	47
4.2.1.	Lymphozytenantigene der Miniatureschweine	48
4.2.2.	SLA-Haplotypen und ihr Erbgang in den Familien	55
4.3.	Antikörper in Seren von Miniatureschweinen nach Immunisierung mit Vollblut	75
4.3.1.	Serologische Klassifizierung der Antilymphozytenseren und ihre Fraktionierung durch Absorption	75
5.	BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE	81
6.	ZUSAMMENFASSUNG	87
7.	SUMMARY	89
8.	LITERATURVERZEICHNIS	91

1. EINLEITUNG

Die Lymphozyten besitzen auf ihrer Oberfläche Antigene, die für die Immunreaktion außerordentlich bedeutungsvoll sind. Als Histokompatibilitätsantigene haben sie für die Vertebraten eine wichtige Funktion bei der genetischen Kontrolle der Immunantwort, der Haut- und Organtransplantation sowie in der Tumorummunologie.

Die Histokompatibilitätsantigene spielen eine große Rolle bei den Zellinteraktionen der Immunantwort.

Es besteht eine Individualspezifität. Dieses immunologische Erkennungssystem ermöglicht eine Unterscheidung zwischen autologen Antigenen, durch Transformation veränderten autologen Antigenen sowie heterologen Fremdan antigenen und dient damit der Erhaltung der Art.

Neben den kleinen Laboratoriumstieren und dem Hund ist das Schwein in der Transplantationsbiologie als Modell für den Menschen anerkannt, um so mehr als zwischen diesen beiden Spezies Ähnlichkeiten in der anatomischen Struktur und den physiologischen Reaktionen erkennbar sind.

Das Schwein bietet außerdem mit der großen Anzahl von Nachkommen in einem Wurf die Möglichkeiten zu immungenetischen Studien der Vererbung von Antigenen und Antigenkombinationen.

Wirtschaftliche Schäden durch immer häufiger auftretende Krankheiten beim Schwein haben dazu geführt, daß das Haupthistokompatibilitätssystem oder das SLA-System des Schweines im Zusammenhang mit der Krankheitsanfälligkeit intensiver erforscht wurde.

Die Immunantwort wird als Indikator für die Krankheitsanfälligkeit diskutiert (BUSCHMANN, 1982; GAVORA und SPENCER, 1983; BUSCHMANN et al., 1985; WARNER et al., 1987).

Die Zucht auf Krankheitsresistenz kann von einer eingehenden immungenetischen Erforschung der Lymphozytenmarker bei Haustieren möglicherweise neue Erkenntnisse gewinnen.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1. Haupthistokompatibilitätssystem

Alle Säugetierzellen besitzen auf ihrer Oberfläche antigene Determinanten, die von den Zellen fremder Individuen erkannt werden. Diese zellmembrangebundenen Antigene bestehen aus Glycoproteinen. Die Gene, die die Information für die Determinanten kodieren, liegen eng benachbart auf einem Chromosom. Dieser Genkomplex wird als Haupthistokompatibilitätskomplex (MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX = MHC) oder -system (MHS) bezeichnet (SNELL et al., 1976; GÖTZE, 1977; DAUSSET et al., 1977).

GÖTZE (1977) beschreibt, daß alle bisher untersuchten Wirbeltiere in ihrer genetischen Organisation eine ähnliche Struktur des MHC besitzen.

Die Gene innerhalb des MHC kodieren für Strukturen, die sich hinsichtlich ihrer Molekülstruktur, ihrer Verteilung im Körper und ihrer Funktion unterscheiden.

Entsprechend der Gene teilt man die MHC-Antigene in drei Klassen. Die Klasse I-Gene kodieren die Klasse I-Antigene, die besonders zahlreich auf Lymphozyten und Thrombozyten (VAIMAN et al., 1975) aber auch auf Granulozyten (KLAUDY et al., 1981), Endothelialzellen (BONO, 1974), Nieren- und Leberparenchymzellen (DAVIES et al., 1978), Spermatozoen (VAIMAN et al., 1978a) und in löslicher Form im Blutplasma (WRENGER et al., 1982; CHARDON et al., 1977), aber nicht auf Neuronen und reifen Trophoblasten (FAULK et al., 1977; LAMPSON et al., 1983) vorkommen.

Die Klasse II-Gene kodieren die Klasse II-Antigene, die nur auf wenigen Immunzellarten vorkommen: auf Makrophagen/Monozyten, B-Lymphozyten, dendritischen Zellen sowie T-Helferzellen und auf 90% der Vorläufer der zytotoxischen T-Zellen (PESCOVITZ et al., 1985). Sie fehlen auf Leberzellen, Thrombozyten und Fibroblasten (VAIMAN et al., 1975; DAVIES et al., 1978). Sie sind auf andere Zelltypen induzierbar, insbesondere unter dem Einfluß von γ -Interferon (MARQUARDT, 1987).

Die Klasse III besteht aus Genen, die bestimmte Komponenten des Komplementsystems im Plasma kodieren.

KIRSZENBAUM et al. (1985) nahmen an, daß das Gen oder die Gene, die die Aktivität von C4 kontrollieren, innerhalb oder sehr nahe des SLA-Komplexes liegen.

Durch die Hybridization mit HLA C4-Proben fanden VAIMAN et al. (1986) nur ein einziges C4-Gen innerhalb der SLA-Region beim Schwein.

Bis jetzt haben sich die meisten Studien bei Nutztieren auf serologische Charakterisierung von Klasse I-Alloantigenen, die durch einen zytotoxischen Test nachzuweisen sind, konzentriert.

Eine der wichtigsten Funktionen der Lymphozytenantigene bzw. Histokompatibilitätsantigene ist die Transplantatabstoßung. Auch bei der Erkennung körperfremder oder transformierter Zellen (ZINKERNAGEL und DOHERTY, 1977) und bei der Steuerung der Immunantwort (GREEN, 1974; THORSBY, 1978) hat man ihre große Bedeutung erkannt.

Beide Klassen, I und II, spielen eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung und Regulation der physiologischen Immunantwort.

Der MHC stellt ein außerordentlich polymorphes und multi-alleles System dar. Diese Eigenschaft macht ihn zu einem wertvollen Marker für genetische Studien.

2.2. Der Histokompatibilitätskomplex des Schweines und seine genetische Determination

Die genetische Struktur des Haupthistokompatibilitätskomplexes vom Schwein, das SLA-System, und vom Miniaturschwein, das MSLA-System, ist dem H-2-System der Maus und dem HLA-System des Menschen (VAIMAN et al., 1972) sowie den MHC-Systemen der anderen Spezies (SACHS et al., 1976; IVANYI, 1977; LEIGHT et al., 1977) ähnlich.

Der SLA- (SWINE LYMPHOCYTE ANTIGEN) Komplex ist unabhängig von erythrozytären Blutgruppensystemen des Schweines (SIMON und HRUBAN, 1971).

Abstoßungsreaktionen nach Hauttransplantationen zwischen nicht verwandten Schweinen innerhalb von 5-8 Tagen zeigten die Bedeutung der Histokompatibilität beim Schwein (BINNS, 1967; LUCKE et al., 1968).

VIZA et al. (1970) erbrachten auf Grund ihrer MLC- (MIXED LYMPHOCYTE CULTURE) Studien einen Beweis für das Vorhandensein eines Histokompatibilitätslocus PL-A (PIG LYMPHOCYTE ANTIGEN) auch beim Schwein.

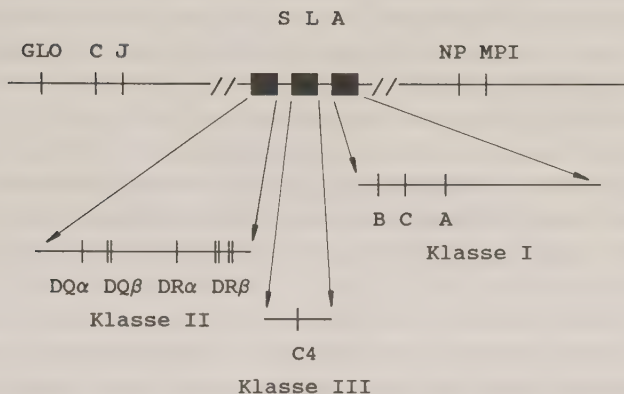
VAIMAN et al. (1970) berichteten über das erste Histokompatibilitätssystem, das SL-A-System, beim Schwein. Die zum Nachweis der SL-A-Antigene erforderlichen lymphozytotoxischen Seren wurden nach Hauttransplantationen bei der Rasse Large White zwischen Geschwistern, die identisch in dem A-O-Blutgruppensystem und wenn möglich auch in den Blutgruppensystemen E, G, J und K waren, gewonnen. Sie stellten fest, daß zwischen Geschwistern, die SL-A-identisch waren, keine lymphozytotoxischen Antikörper gebildet wurden.

SACHS et al. (1976) und LEIGHT et al. (1977) benützten ein auf serologische Methoden gestütztes Zuchtprogramm um drei Linien von Miniaturschweinen zu züchten, jeweils homozygot für verschiedene MHC-Allele. Durch gezielte Immunisierungen wurden Antiseren mit hohen Titern gewonnen, die die korrespondierenden Antigene der spezifischen MSLA Klasse I- und Klasse II-Antigene erfaßten und durch die man die Genotypen der Nachkommen dieser Linien differenzieren konnte.

Das MLC-Reaktionsmuster stimmte mit der serologischen Genotypisierung der MHC Klasse II-Antigene überein und bestätigte weiterhin die Homologie des MSLA dieser Schweine mit den MHC-Systemen des Menschen und der Maus.

Der SLA-Komplex wurde nach den die Enzyme Mannosephosphatase (MPI) sowie Nucleosidphosphorylase (NP) kontrollierenden Genen (FÖRSTER, 1984) auf dem Chromosom 7 (GEFFROTIN et al., 1984; RABIN et al., 1985; STRANZINGER, 1986, 1987) und bei 64% der untersuchten Tiere in der Region p1.4->q1.2 (ECHARD et al., 1986) lokalisiert.

CHROMOSOM 7 DES SCHWEINES (nach VAIMAN, 1985)



Zwischen dem SLA-Komplex und dem erythrozytären Blutgruppensystem J des Schweines besteht eine Koppelung (HRUBAN et al., 1976). Da auch eine Koppelung zwischen den Blutgruppenloci J und C besteht, ist anzunehmen, daß der MHC auch mit dem erythrozytären Blutgruppensystem C gekoppelt ist.

RASMUSEN (1982) berichtete von einer schwachen Koppelung zwischen den Blutgruppenloci H, J und C.

TIKHONOV et al. (1984) jedoch ordneten den H-Locus auf dem Chromosom 15 an, was bedeuten würde, daß dieser nicht mit dem MHC-J-C Komplex auf dem Chromosom 7 verbunden sein kann.

FRIES et al. (1988) gehen nach indirekter Bestimmung der chromosomalen Position des HAL-Gens durch in situ Hybridisation davon aus, daß die Loci für die Glucosephosphatisomerase (GPI) und HAL, den für die maligne Hyperthermie verantwortlichen Locus, auf dem Chromosom 6 liegen.

Die drei Enzyme Glyoxalase (GLO), Mannosephosphatisomerase (MPI) und Nucleosidphosphorylase (NP) liegen ebenfalls auf dem Chromosom 7 (FÖRSTER, 1984; CHRISTENSEN et al., 1985; LIE et al., 1985; RYTTMAN et al., 1988). Bei Miniaturschweinen mit Haplotypen SLA a/a und SLA c/c wurden höhere Glyoxalaseaktivitäten beobachtet als beim Haplotyp SLA d/d (LIE et al., 1985).

Das SLA-System des Schweines besteht aus drei Klasse I-Loci (VAIMAN, 1979; VAIMAN et al., 1979; VAIMAN, 1987) und zwei Klasse II-Loci (LUNNEY und SACHS, 1979; CHARDON et al., 1981) und aus einer noch unbekannten Anzahl von Klasse III-Loci.

Durch die Ergebnisse von DNS-Hybridisierungen nimmt man an, daß es beim Schwein einen dritten Klasse II-Locus gibt, dem HLA-DP-Locus beim Menschen vergleichbar (LUNNEY et al., 1986).

Die eng benachbarten aber getrennten Loci A, C und B kontrollieren die SLA Klasse I-Antigene. Durch zwei Rekombinanten innerhalb der Klasse I-Region wurde die Existenz der A- und B-Loci nachgewiesen, die 0,05 Centimorgan (cM) voneinander entfernt sind. Unter Anwendung der Lysostriptechnik schlossen VAIMAN et al. (1979) auf das Vorhandensein des C-Locus, der sich zwischen den A- und B-Loci befindet. PENNINGTON et al. (1981b) fanden bei ingezüchteten Miniaturschweinen keine Rekombinanten innerhalb der Klasse I-Gene.

Jeder Locus enthält 9-12 Allele: SLA-A-Locus 12, SLA-C-Locus 10 und SLA-B-Locus 9 Allele, und deshalb entsprechen allen möglichen Kombinationen etwa eintausend verschiedene Haplotypen.

Es wurden jedoch bis jetzt nicht mehr als 62 Haplotypen bei zehn verschiedenen Schweinerassen gefunden (RENARD et al., 1986). Ein Grund dafür könnte das hohe Kopplungsungleichgewicht (LINKAGE DISEQUILIBRIUM=LD) der am häufigsten anzutreffenden Haplotypen sein (VAIMAN, 1987).

Die MHC Klasse I-Loci von Miniaturschweinen enthalten sieben Gene. Das DNS-Genom wurde durch ein Enzym, die Restriktionsendonuklease (Eco RI), gespalten, und man konnte fünf von den sieben Genen isolieren und bezüglich ihrer Struktur charakterisieren (SINGER et al., 1987). Die Klasse I-Gengruppe scheint bei diesen Tieren kleiner zu sein als die von den anderen Spezies (SINGER et al., 1987; EHRLICH et al., 1987).

Vier von den Genen haben die charakteristische Organisation von Klasse I-Genen. Jedes Gen besteht aus acht Exons, die unabhängig voneinander eine Führerdomäne (leader domain), drei extrazelluläre Domänen sowie einen transmembranen und einen intrazellulären Teil kodieren (SATZ et al., 1985; SINGER et al., 1987).

Die MHC Klasse II-Region des Schweines, SLA-D, wurde ursprünglich durch gemischte Lyphozytenkultur definiert (VAIMAN et al., 1973). Einen starken MLC-Locus, der mit dem serologisch nachweisbaren MSLA-Locus eng gekoppelt ist, beschrieben LEIGHT et al. (1977) beim Miniaturschwein.

Rekombinationen bei der Large White-Rasse (VAIMAN et al., 1979) und bei Miniaturschweinen (PENNINGTON et al., 1981b) haben gezeigt, daß die Klasse I-Loci getrennt von der Klasse II-Region liegen.

Weitere Studien haben gezeigt, daß die SLA DR β - und DQ β -Gene vermutlich innerhalb der SLA-D-Region angeordnet sind (CHARDON et al., 1985). RENARD et al. (1982a) gelang es, zehn Allele für D- und fünf für DR-Loci nachzuweisen. Diese Loci sind etwa 0,4 cM von den A, C und B Loci entfernt.

Die genetische Organisation von Klasse II-Genen beim Schwein wurde durch eine kombinierte Anwendung von enzymatischer Spaltung des DNS-Genoms mit Hilfe der Restriktionsenzyme und durch die Southern Blot-Technik geklärt (CHARDON et al., 1985).

Die RFLP- (Restriction Fragment Length Polymorphismus) Analyse bei Miniaturschweinen zeigte eine sehr große Ähnlichkeit mit den Analysen der Klasse II-Gene des Menschen (SACHS et al., 1988).

STOLT et al. (1988) haben die Klasse II-Gene bei der Schwedischen Landrasse mit Hilfe der Southern Blot-Technik (SOUTHERN, 1975) untersucht. Das Ergebnis der Hybridisierung mit HLA DR β - und DQ β -Proben deutete auf ein hoch polymorphes RFLP-Muster hin.

2.2.1. Lymphozytenantigene beim Schwein

Lymphozyten vom Schwein sind mit zellmembrangebundenen Histokompatibilitätsantigenen ausgerüstet (CWIK und SCHMID, 1975). Sie sind körpereigene Zelloberflächenmoleküle, die serologisch charakterisierbar sind. Die SLA-Antigene sind auch in löslicher Form im Blutserum nachweisbar (SCHMID und CWIK, 1972; CWIK und SCHMID, 1975; CWIK, 1977; CHARDON et al., 1977) und kommen als Glycoproteine vor (WRENGER et al., 1982).

An den Lymphozyten und Granulozyten des Rindes und Schweines fanden SCHMID und CWIK (1973) Rezeptoren für das Lektin *Phaseolus vulgaris*, die genetisch determinierte Marker waren.

Auf den Lymphozyten und Granulozyten des Schweines entdeckte man Antigene, die man durch den komplementabhängigen Lymphozytotoxizitätstest nachweisen konnte (HRUBAN et al., 1978; PHILIPSEN et al., 1985). Die Produkte vom SLB- und SLD-System und vom SLC-System, das mit Hilfe des Mikroleukoagglutinationstestes nachgewiesen wurde, segregieren in den Familien unabhängig vom SLA-System und sind wahrscheinlich keine Histokompatibilitätssysteme.

Die SLA Klasse I-Antigene, die klassischen Transplantationsantigene, bestehen aus zwei Polypeptidketten, aus einer schweren und einer leichten Kette (NAKAMURO et al., 1973). Nur die schwere Kette wird von den eigentlichen MHC-Genen kodiert, ist in der Zellmembran verankert und trägt die polymorphen Determinanten.

CHARDON et al. (1978) fanden, daß bei der Spezifität SLA-A1 die schwere Kette der Träger der antigenen Aktivität war und stellten bei den Antispezifitäten SLA 1 und SLA 7 der Large White-Rasse signifikante Unterschiede im Molekulargewicht der schweren Ketten fest.

Der periphere Kettenabschnitt ist in drei gleich große Domänen gegliedert. Das Molekulargewicht der schweren Kette von MSLA Klasse I-Antigenen beträgt nach LUNNEY und SACHS (1978) und METZGER et al. (1982) zwischen 37.000 und 43.000 Dalton.

Die leichte, monomorphe Kette, beta-2-Mikroglobulin, mit dem Molekulargewicht von 11.000 bis 13.000 Dalton (LUNNEY und SACHS, 1978; METZGER et al., 1982) ist nicht in der Zellmembran verankert und wird von einem Gen außerhalb des MHC kodiert (LEW, 1986). Das Molekül zeigt starke Homologie zu Immunglobulinkettenabschnitten (SMITHIES und POULIK, 1972). Zwischen dem beta-2-Mikroglobulin vom Schwein und vom Menschen bestehen starke Kreuzreaktionen (CHARDON et al., 1978).

Für das beta-2-Mikroglobulin und die schwere Kette des Klasse I-Antigens wurden die N-terminalen Aminosäuresequenzen bis zur Aminosäure 43 bei Miniaturschweinen, die homozygot für die drei Haplotypen a, c und d waren, identifiziert.

Der Polymorphismus der SLA-Merkmale liegt in der Vielgestaltigkeit der Aminosäuresequenz ihrer Polypeptidketten begründet.

Während die Aminosäuresequenz des beta-2-Mikroglobulins eine große Ähnlichkeit mit der der anderen Spezies aufwies, befanden sich bei allen drei Haplotypen die Asparaginsäure auf Position 16 und die Glutaminsäure auf Position 31 der schweren Kette, was speziesspezifisch für das Schwein zu sein scheint (METZGER et al., 1982).

Der Grad der Expression der Klasse I-Antigene auf den Zellen ist unterschiedlich und kann auch durch exogene und endogene Faktoren beeinflusst werden (BURRONE und MILSTEIN, 1982; COLLINS et al., 1986; SATZ und SINGER, 1984).

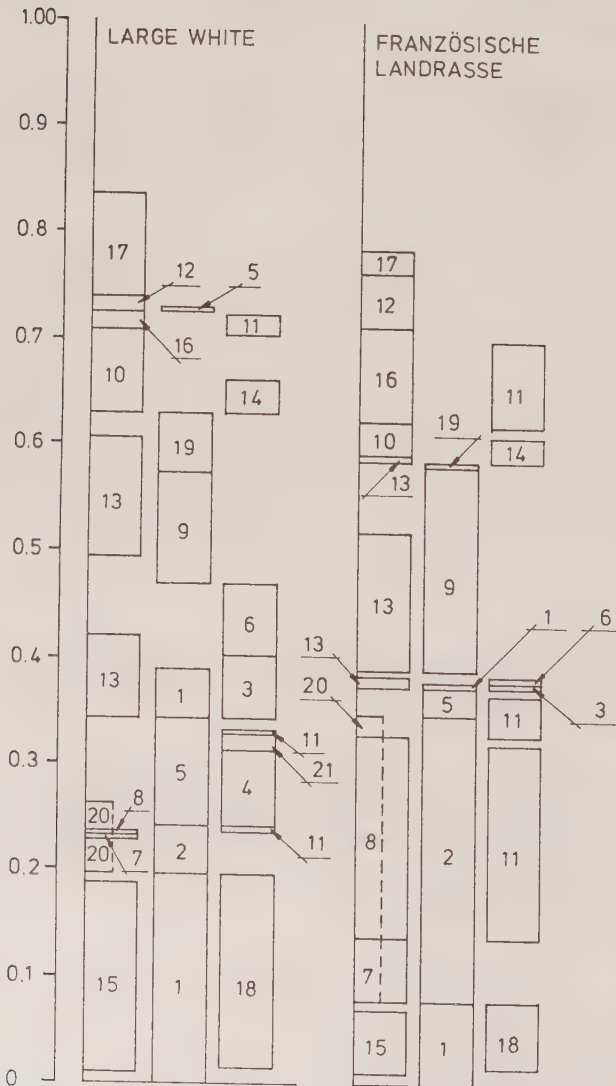
VAIMAN et al. (1972) entdeckten mit Hilfe von Antilymphozytenseren, die in ihrer Monovalenz durch Absorption gesichert waren, vier Lymphozytenantigene SL-A 1-4.

Die vier Antigene waren genetisch determiniert und folgten einem autosomalen kodominanten Erbgang. In weiteren Untersuchungen wurden 22 SLA Spezifitäten und 44 Haplotypen differenziert (VAIMAN et al., 1979) und mit einem neuen Testserensatz, der bei Familien- und Populationsstudien eingesetzt wurde, konnte man 26 verschiedene SLA Spezifitäten definieren (RENARD et al., 1982b).

Bis jetzt wurden beim Schwein mehr als 30 SLA Spezifitäten definiert (VAIMAN, 1988).

Einige Haplotypen sind spezifisch für bestimmte Rassen: SLA 15.1.18. für Large White, SLA 8.2.11. für die Französische Landrasse, SLA 8.2.11. sowie SLA 16.11. für die Belgische Landrasse und SLA 13.9. sowie SLA 8.14. für Pietrain (RENARD et al., 1982a).

Tabelle 1: Haplotypfrequenzen bei Large White und
Französischer Landrasse (nach RENARD et al., 1982a)



BRÄUNER NIELSEN et al. (1985) typisierten die Lymphozytenantigene bei einem offensichtlich chimären Schwein der Landrasse, bei den Elterntieren und zwei Wurfgeschwistern. Im Gegensatz zu den Wurfgeschwistern, die nur zwei Haplotypen besaßen, wurden bei dem chimären Schwein vier nachgewiesen.

KRISTENSEN et al. (1985) haben mit 66 ausgewählten lymphozytotoxischen Alloantisera die SLA Spezifitäten 2, 3, 6, 7, 8, 9, 11, 14, 19, 20, 24 und die Haplotypen 15.1.18. und 5.4., die mit französischen Seren definiert worden waren, bestätigt. Zusätzlich wurde eine neue Spezifität, SLA 31, charakterisiert, die häufig bei der Dänischen Landrasse vorkommt.

Durch die neugewonnenen Antiseren wurde bei rückgekreuzten Familien der Erbgang von 15 unterschiedlichen SLA-Haplotypen, von denen 14 auch in der Französischen Landrasse und Large White vorkommen, studiert. Unterschiedliche Haplotypfrequenzen wurden bei allen Rassen gefunden.

WU et al. (1988) typisierten mit 475 Antiseren 32 Landrasse-, 27 Duroc-, 22 Yorkshire-, 27 Hampshire-Schweine und zwei Individuen von jeder der drei Inzuchtlinien der Miniaturschweine. 31% der Schweine hatten eine Spezifität, 31% zwei, 18% drei, 5% vier und 4% fünf Spezifitäten.

PHILIPSEN und KRISTENSEN (1985) untersuchten die Segregation von 11 eindeutig definierten SLA-Haplotypen bei 40 Landrasse- und 48 Large White-Würfen aus Dänemark und aus der Schweiz. Der Haplotyp SLA 20-8.2.11. wich signifikant vom erwarteten 1:1 Segregationsverhältnis in rückgekreuzten Familien ab.

Der Haplotyp 20-8.2.11 war der am häufigsten vererbte Haplotyp in dieser Untersuchung, 58% der Nachkommen hatten diesen Haplotyp geerbt. Die Segregationsabweichung war in kleinen Würfen deutlicher zu sehen als in großen.

Man weiß nicht, ob diese Abweichung durch häufiger vorkommenden embryonalen Fröhrtod der Tiere ohne diesen Haplotyp bedingt ist, oder ob Tiere mit diesem Haplotyp lebensfähiger sind.

Bei weiteren Studien von FREDHOLM und KRISTENSEN (1987) wurden 119 Eber, 294 Sauen und 217 Würfe auf die Segregation des Haplotyps SLA 20-8.2.11. untersucht und die Ergebnisse der vorangegangenen Studien bestätigt.

Die Klasse II-Region enthält Ir- (Immune response) Gene, die die Expression der sog. Ia- (Immune associated) Antigene auf der Zelloberfläche hervorrufen.

Ia-Antigene beim Schwein, die analog zu den Ia-Antigenen der Maus sind, gelangen LUNNEY und SACHS (1978) zu charakterisieren.

Durch die primäre Antikörperbildung beim Schwein gegenüber Lysozym vom Huhn zeigten VAIMAN et al. (1978c), daß die Ir-Gene auch beim Schwein vorhanden sind und in der SLA-Region liegen.

Träger der Ia-Antigene sind die B-Lymphozyten, Makrophagen und eine Subpopulation von E-rosettenbildenden Zellen beim Schwein (BINNS, 1982). Ebenfalls nachgewiesen wurden sie auch im Ebersperma, allerdings war ihre Anzahl zehnmal geringer als auf peripheren B-Lymphozyten (VAIMAN et al., 1978a).

Die von der Klasse II-Region kontrollierten Antigene sind alle heterodimär und bestehen aus einer schweren Glykoproteinkette von 32-34 KD, die nicht kovalent mit der leichten Glykoproteinkette von 26-28 KD (CHARDON et al., 1981; VAIMAN, 1987) verbunden ist. Beide Ketten, α - und β -Kette, sind in der Membran verankert und werden innerhalb des MHC kodiert. Der extrazelluläre Teil beider Ketten ist in zwei Domänen gegliedert und zumindest die proximale Domäne zeigt starke Homologien zu Immunglobulindomänen.

Beim Mensch können in Abhängigkeit von der Subregion α - und /oder β -Ketten Träger der polymorphen Determinanten sein (GILES und CAPRA, 1985). Der Grad des Polymorphismus von Klasse II-Molekülen beim Schwein ist noch nicht geklärt, da zuverlässige Alloseren nicht vorhanden sind.

Monoklonale Antikörper, die mit anti-HLA oder -H-2 Klasse II-Aktivität ausgestattet sind, erkennen selten die polymorphen Epitope von Klasse II-Produkten vom Schwein (VAIMAN, 1987).

LINDECKE (1986) produzierte monoklonale Antikörper gegen Differenzierungsantigene von Schweinelymphozyten.

LUNNEY et al. (1987) produzierten mehrere neue monoklonale Antikörper, die mit den monomorphen SLA Klasse-I-Determinanten reagierten. Monoklonale Antikörper, die mit den SLA Klasse-II-Antigenen reagierten, wurden bei einer Maus, welche mit Lymphozyten und/oder Thymozyten von verschiedenen Haustieren, außer vom Schwein, immunisiert wurde, hergestellt.

2.2.2. Die Bildung der lymphozytotoxischen Antikörper und die Bedeutung der SLA-Antigene bei der Transplantatabstoßung

SCHMID et al. (1978) konnten im Serum von 95% der untersuchten weiblichen Zuchtschweine lymphozytotoxische Antikörper nachweisen. In 67% der Fälle waren diese gegen die Antigene der Blutgruppe A, die sowohl auf Erythrozyten als auch auf Lymphozyten vorkommen, in 28% gegen andere Lymphozytenantigene gerichtet.

KRISTENSEN (1988) fand drei Tage postnatal bei 10% während der Trächtigkeit sensibilisierter Jungsauen lymphozytotoxische Antikörper, die gegen Lymphozyten des Ebers gerichtet waren.

Die Bildung der Antikörper gegen die fremden Lymphozytenantigene kann durch Hautübertragung oder durch intravenöse, intramuskuläre oder intradermale Injektionen von Leukozyten oder Lymphozyten aus peripherem Blut, Lymphknoten oder Milz (SIMON und HRUBAN, 1971) bzw. auch von Vollblut induziert werden.

Als eine gute Methode zur Bildung der lymphozytotoxischen Antikörper hat sich die Isoimmunisierung mit Haut im Transplantationsverfahren erwiesen.

Eine einzige dermo-epidermale Hautübertragung von 5-15 cm² reicht aus, eine Antikörperbildung innerhalb von 2-3 Wochen hervorzurufen (VAIMAN, 1988).

VAIMAN et al. (1970) entdeckten Antikörper im Serum nach der ersten Hauttransplantation ab dem 10. Tag und konnten diese bis zu drei Monaten nachweisen.

Hauttransplantate wurden bei Miniatuschweinen, die MSLA-identisch waren, nach durchschnittlich 11,8 Tagen abgestossen, während bei Tieren, die sich in einem oder in beiden Haplotypen unterschieden, eine Transplantatabstossung schon nach etwa 7 Tagen auftrat. Zytotoxische Antikörper waren nur im Serum der MSLA-nichtidentischen Tiere nachweisbar (LEIGHT et al., 1978).

Vergleichbare Ergebnisse sind bei verschiedenen Rassen der Hausschweine beschrieben worden (VAIMAN et al., 1970; WHITE et al., 1973; HRUBAN et al., 1974).

Bei Miniatuschweinen wurde postuliert, daß ein oder zwei nicht MHC abhängige Lymphozytenantigene für die beschleunigte Abstoßung von SLA-kompatiblen Nierentransplantat verantwortlich sein können (PENNINGTON et al., 1981a). Andererseits aber funktionierten die Nieren bei einer ausschließlichen SLA-Inkompatibilität für die Klasse II-Region bei einem Drittel der Rezipienten lange Zeit normal, während bei den restlichen zwei Dritteln das Transplantat zwischen dem 11. und 180. Tag abgestoßen wurde (PESCOVITZ et al., 1985). Im Gegensatz dazu führte SLA-Klasse I-Inkompatibilität zur sofortigen Transplantatabstoßung.

SLA-Klasse II-Kompatibilität mit gleichzeitiger Klasse I-Inkompatibilität zeigte bei Miniatuschweinen eine Verzögerung der Abstoßungsreaktion bei Nierentransplantationen (SACHS et al., 1988).

PENNINGTON et al. (1988) entwickelten ein Modell für Knochenmarkstransplantationen beim Miniatuschwein.

POPITZ-BERGEZ et al. (1988) untersuchten den Einfluß der genetischen Unterschiede auf Knochenmarksakzeptanz und das Überleben des Empfängers. Das Ergebnis zeigte, daß die Klasse I-Kompatibilität wesentlich für die Knochenmarksanahme verantwortlich war, aber eine Klasse II-Kompatibilität nicht weniger wichtig war, da Klasse I-kompatible aber Klasse II-inkompatible Transplantate nicht sehr lange Zeit überlebten.

Während SLA-inkompatible allogene Haut-, Nieren-, Darm- und Knochenmarkstransplantate akut abgestoßen wurden, überlebten allogene Lebertransplantate längere Zeit oder dauerhaft infolge der sehr mild verlaufenden Immunantwort, was nach WHITE und LUNNEY (1979) auf das Fehlen der Ia-Antigene auf den Leberparenchymzellen zurückzuführen war.

Nach BOCKHORN (1981) führen die SLA-inkompatiblen allogenen Lebertransplantate, die lange Zeit überleben, zu einer zunehmenden Fibrose, die in eine Leberzirrhose übergehen kann und als Ergebnis einer chronischen Abstoßungsreaktion zu deuten ist.

Die Ergebnisse von VAIMAN et al. (1976) bei der Allotransplantation der Leber zeigten, daß der SLA-Komplex eine wichtige Rolle spielt, da die SLA-Kompatibilität die Überlebenszeit des Transplantats deutlich verlängerte.

2.2.3. Andere Histokompatibilitätssysteme beim Schwein

SIMON und HOJNY (1970) nahmen auf Grund der Absorptionen von antierythrozytären Antikörpern mit Lymphozyten an, daß die Antigene der Blutgruppensysteme A, E und N sowohl an Erythrozyten als auch an Lymphozyten nachweisbar sind.

Den Nachweis des A-Antigens an Schweinelymphozyten erbrachten SIMON und HRUBAN (1972) mit dem zytotoxischen Testverfahren.

Nach Untersuchungen von LEIGHT et al. (1978) sollte der A-O Blutgruppenlocus oder aber ein Locus, der eng mit ihm gekoppelt ist, auch als ein Histokompatibilitätslocus bei Alлотransplantationen beim Schwein berücksichtigt werden.

Die erythrozytären Blutgruppensysteme E und A beeinflussen das Überleben des allogenen Hauttransplantats signifikant.

Das E-System ist serologisch komplex und sehr polymorph. Die Spezifitäten des Blutgruppensystems E sind sehr immunogen. Den Beweis, daß das E-System als Histokompatibilitätssystem funktioniert, lieferte man bei SLA-identischen hoch ingezüchteten Familien (VAIMAN, 1987).

Die Blutgruppenantigene Ea, Eb, Ed, Ef und El ließen sich im zytotoxischen Test direkt an Schweinelymphozyten nachweisen (HRUBAN et al., 1972, 1974).

2.3. Die Bedeutung des SLA-Systems bei der Immunantwort, der Krankheitsresistenz, den Leistungseigenschaften und der Fruchtbarkeit

Bei einer Virusinfektion wird das Immunsystem erst dann aktiviert, wenn das Virus dem Immunsystem auf der Oberfläche einer infizierten Zelle präsentiert wird, die einen Komplex von MHC-Klasse I-Antigenen und viralen Antigenen trägt. Zytotoxische T-Lymphozyten erkennen mit ihren Rezeptoren diesen Komplex und aktivieren das Immunsystem die virusinfizierten Zellen zu eliminieren (ZINKERNAGEL und DOHERTY, 1979).

Die SLA Klasse I-Restriktion der Viruseliminierung wurde beim Schwein bis jetzt nicht beschrieben (LUNNEY et al., 1986).

Die Klasse II-Determinanten wirken im wesentlichen bei der Präsentation der Fremddantigene gegenüber den Helfer-T-Lymphozyten mit. Die Helfer-T-Lymphozyten tragen auf ihrer Oberfläche Rezeptoren für Klasse II-Antigene und können somit zusammen mit eigenen MHC Antigenen die Fremddantigene erkennen und die Bildung von spezifischen Effektorzellen (antikörperproduzierende Plasmazellen, zytotoxische Lymphozyten) einleiten (ZINKERNAGEL und DOHERTY, 1974).

Bei ingezüchteten Miniaturschweinen konnten LUNNEY et al. (1984) eine humorale und zellvermittelte Immunantwort gegenüber dem Lysozym in Hühnereiweiß und dem synthetisch hergestellten Antigen aus Polypeptiden (T,G)-A-L nachweisen.

Wenn man Tiere mit unterschiedlichem SLA-Typ mit (T,G)-A-L immunisierte, bildeten nur SLA a/a- und SLA c/c-Tiere Antikörper gegen dieses Polypeptid, SLA g/g- und SLA d/d-Schweine zeigten jedoch keine Antikörperbildung gegen dieses Antigen.

Bei Lysozym dagegen bildeten nur die Schweine mit dem Haplotyp SLA c/c keine Antikörper.

Diese Ergebnisse zeigen, daß eine genetische Kontrolle der Immunantwort bei der Antikörperbildung gegen (T,G)-A-L und Lysozym besteht. LUNNEY et al. (1986) ordneten diese Gene der SLA II-Region zu.

MALLARD und WILKIE (1987) stellten fest, daß SLA-Haplotypen signifikant die primäre und sekundäre Antikörperbildung gegen Schafererythrozyten und gegen (T,G)-A-L beeinflussen.

Bei Schweinen zeigten sich hinsichtlich des Antikörperbildungsvermögens gegenüber Schafererythrozyten (SRBC) und Dinitrophenyl-Hapten (DNP) deutliche Rasseunterschiede (BUSCHMANN et al., 1974; BUSCHMANN et al., 1975; BUSCHMANN, 1980), was eine genetische Determination der Immunantwort vermuten läßt.

Untersuchungen von ROTHSCCHILD et al. (1984) ergaben, daß die Gene innerhalb des MHC die Immunantwort bei Schweinen nach einer Vakzination mit B. bronchiseptica-Bakterien beeinflussen. Bei den Tieren mit dem Haplotyp SLA-a konnte man eine stärkere Immunantwort beobachten als bei Tieren mit den Haplotypen SLA-c und SLA-d.

Man konnte auch bei der Immunantwort nach der Vakzination mit *B. bronchiseptica*-Bakterien und Pseudorabies-Viren Unterschiede bei den verschiedenen Rassen feststellen (ROTHSCHILD et al., 1984; MEEKER et al., 1987).

MEEKER et al. (1987) untersuchten die Beziehung der humoralen Immunantwort zur Wachstumsrate und zur Rückenfettbildung verschiedener Schweinerassen. Während bei den Tieren mit niedrigerem Gewicht post partum eine stärkere Immunantwort nach Vakzination mit *B. bronchiseptica*-Bakterien und Pseudorabies-Viren induziert wurde, gab es keine signifikante Beziehung zwischen der Rückenfettschicht und der Immunantwort.

Nach VAIMAN et al. (1978b) kontrolliert das SLA-System einige Funktionen, die den Spiegel der hämolytischen Komplementaktivität beeinflussen. Relativ hohe Komplementaktivität wurde beim homozygoten Merkmalsträger SLA 12/SLA 12 beobachtet. Sowohl heterozygote SLA 13.3./SLA 12 als auch homozygote SLA 13.3./SLA 13.3. Merkmalsträger zeigten niedrige Komplementaktivität. Das Merkmal "hohe Aktivität" scheint somit rezessiv vererbbar zu sein. Dies könnte bei der Selektion von resistenten Schweinezüchtlinien bedeutsam sein (SCHMID und BUSCHMANN, 1985).

Untersuchungen, hauptsächlich beim Menschen, haben gezeigt, daß MHC Antigene mit verschiedenen Krankheiten in Verbindung gebracht werden können, d.h., daß bei manchen Krankheiten ein bestimmtes MHC Antigen oder eine Kombination von Antigenen verschiedener Genorte auf einem Chromosom signifikant häufiger vorkommen als in der gesunden Population.

LUNDEHEIM (1979) untersuchte die genetischen Aspekte der Widerstandsfähigkeit gegen einige respiratorische Krankheiten an Schweinen nach dem Schema des schwedischen Nachkommenschaftstests.

Die Schweine der Landrasse hatten seltener Lungenläsionen als die von der Yorkshire-Rasse, während das Auftreten von Rhinitis atrophicans in umgekehrter Häufigkeit beobachtet wurde.

Neben den Einflüssen auf die Krankheitsresistenz gibt es auch Hinweise dafür, daß Zusammenhänge zwischen dem SLA-Komplex und der Reproduktion beim Schwein nicht ausgeschlossen werden können.

Unterschiede in der Wurfgröße und eine Verminderung der erwarteten Frequenz von Homozygoten für den Haplotyp 15.1.18, die möglicherweise auf mit dem SLA assoziierte Präimplantationssterblichkeit zurückzuführen ist, wurden bei den europäischen Schweinerassen beschrieben (VAIMAN und RENARD, 1980; RENARD et al., 1985).

Der SLA-Komplex scheint die Ovulationsrate beim Schwein zu beeinflussen (ROTHSCHILD et al., 1984).

Nach SCHWARTZ et al. (1987) war die Anzahl der Embryonen bei einer Sau der ingezüchteten Miniaturschweinrasse mit dem Haplotyp SLA d/d größer als bei Sauen mit den Haplotypen SLA a/a und SLA c/c, der Haplotyp d/d bewirkte jedoch eine Reduzierung der Wachstumsrate des präimplantierten Embryos.

Der Einfluß der Homozygotie der zwei Haplotypen 2.8.11 und 11.16 auf die Ferkelsterblichkeit bei der Landrasse wurde untersucht. Dabei stellte man fest, daß in drei Würfen mit erwarteter 11.16 Homozygotie eine Sterblichkeitsrate von 60,7% auftrat. Die Tiere, die 2.8.11, aber nicht 11.16 besaßen, zeigten eine höhere Gewichtszunahme während ihrer ersten vier Lebenswochen (KRISTENSEN et al., 1980).

Bei dem SLA-Haplotyp 13.9 trat eine höhere Sterblichkeitsrate der Ferkel auf als beim Haplotyp 5.21. Eine Verminderung der Wurfgröße wurde beobachtet, wenn beide Elterntiere Merkmals-träger für die gleichen Haplotypen 10.14. oder 15.1.18 waren (VAIMAN et al., 1985). Es kam bei den Ferkeln zu einer deutlichen Verminderung der für SLA 10.14 homozygoten Merkmals-träger. Bei einer Erwartung von 25% wurden nur 9% für SLA 10.14 homozygote Ferkel geboren.

Die Assoziation des Wurfgewichtes von Ferkeln bzw. der Gewichtszunahme post partum mit dem SLA-Komplex beim Large White-Schwein und Meishan-Schwein wurden von ROTHSCCHILD et al. (1986) und ROTHSCCHILD (1987) untersucht.

Das hohe Wurfgewicht und das Gewicht post partum verbessern nicht nur die Aussichten der Ferkel zu überleben, sondern beeinflussen auch die künftigen Leistungen (ROTHSCCHILD, 1987).

GAUTSCHI et al. (1987) fanden, daß einige Haplotypen positive und einige negative Wirkungen auf die Leistungsmerkmale, wie Wurfgröße, Ferkelgewicht bei der Geburt und auf die Rate von Totgeburten, haben.

Die Erforschung der Immunmechanismen und ihrer genetischen Basis bildet die Voraussetzung zur Zucht von landwirtschaftlichen Nutztieren mit erhöhter Widerstandsfähigkeit gegenüber Infektionskrankheiten (LEIBOLD, 1987).

Die Möglichkeiten für eine Erhöhung der allgemeinen Resistenz durch eine direkte Selektion auf Krankheitsresistenz sind begrenzt und sehr zeitaufwendig. Demgegenüber erscheint es verlockend, immunologische Parameter als Marker für eine Krankheitsanfälligkeit heranzuziehen (KRÄUSSLICH et al., 1981).

2.4. Festlegung einer internationalen Nomenklatur der SLA-Spezifitäten

Das Ziel des ersten internationalen SLA Vergleichstests, der 1986 stattfand, war eine internationale Nomenklatur für die vorläufig definierten SLA-Spezifitäten festzusetzen und eine Standardisierung der Methoden festzulegen. Achtzehn von 31 Spezifitäten wurden bestätigt und eine neue Nomenklatur für diese vereinbart (RENARD et al., 1988).

Bei 7% der Tiere wurden keine SLA Spezifitäten gefunden, 49% hatten eine oder zwei Spezifitäten, 42% der Tiere drei oder vier Spezifitäten und 2% hatten fünf oder sechs Spezifitäten.

Jeder Haplotyp wird durch eine Codenummer bezeichnet, auf die man bei zukünftigen Veröffentlichungen Bezug nehmen kann (Tabellen 2 und 3).

Die Haplotypen a und d bei Miniaturschweinlinien (SACHS et al., 1976) entsprechen den Haplotypen H 10 und H 4 in der Tabelle 3, der Haplotyp in der c-Linie hat keinen entsprechenden Haplotyp bei den anderen Rassen und erhielt die Codenummer H 59 (Tabelle 3).

Tabelle 2: SLA Haplotypen nach der Nomenklatur von
RENARD et al. (1986)

Code- Nr.	Loci			Code- Nr.	Loci		
	A	C	B		A	C	B
H 1	15	1	18	H32			18
H 2	10	14		H33		1	18
H 3	20	2	23	H34	15	1	23
H 4	13	9		H35	8	9	
H 5		5	21	H36		5-14	
H 6	20	5	4	H37	27		
H 7	20-8	2	11	H38	33	28	
H 8	17			H39	17	16	
H 9		5	4	H40	SB		
H10	33	12		H41	23		
H11	20-7	2		H42	29		
H12	13	1	3	H43	15	1	
H13	13		3	H44	20-7	2	11
H14	33	16	11	H45	10		
H15	25			H46	20-7	12	
H16	13	19		H47	35		
H17		19		H48	8		31
H18		5		H49	20-8	1	
H19			6	H50		1	
H20	24	2	11	H51		5-14	11
H21	20	2	11	H52		1	3
H22	20-8	14		H53	13	9	6
H23	26			H54	20		
H24			22	H55	13	9	3
H25	20-8	2		H56		5	6
H26	13	19	6	H57	20-7		23
H27		5	11	H58	20	14	23
H28	13		6	H59	US Linie c		
H29	13			H60	20-8		
H30		9		H61		14	
H31	8	16	11				

Tabelle 3: SLA Haplotypen nach der Nomenklatur von
RENARD et al. (1988)

Code- Nr.	Loci			Code- Nr.	Loci		
	A	C	B		A	C	B
H 1	A1	FJ1	B1	H32			B1
H 2	W10	W14		H33		FJ1	B1
H 3	FJ20	C2	FJ23	H34	A1	FJ1	FJ23
H 4	FJ13	W9		H35	W8	W9	
H 5		W5	W4	H36		W5-W14	
H 6	FJ20	W5	FJ4	H37	27		
H 7	FJ20-W8	C2	B2	H38	33	FJ28	
H 8	W17			H39	W17	W16	
H 9		W5	FJ4	H40	SB		
H10	33	W12		H41			FJ23
H11	FJ20-W7	C2		H42	29		
H12	FJ13	FJ1	B3	H43	A1	FJ1	
H13	FJ13		B3	H44	FJ20-W7	C2	B2
H14	33	W16	B2	H45	W10		
H15	FJ25			H46	FJ20-W7	W12	
H16	FJ13	DB19		H47	35		
H17		DB19		H48	W8		DC31
H18		W5		H49	FJ20-W8	FJ1	
H19			W6	H50		FJ1	
H20	A2	C2	B2	H51		W5-W14	B2
H21	FJ20	C2	B2	H52		FJ1	B3
H22	W8	W14		H53	FJ13	W9	W6
H23	W18			H54	FJ20		
H24			SB22	H55	FJ13	W9	B3
H25	FJ20-W8	C2		H56		W5	W6
H26	FJ13	SB19	W6	H57	FJ20-W7		FJ23
H27		W5	B2	H58	FJ20	W14	FJ23
H28	FJ13		W6	H59	US Linie c		
H29	FJ13			H60	FJ20-W8		
H30		W9		H61		W14	
H31	W8	W16	B2				

Tabelle 4: Vergleich der neuen und alten SLA-Nomenklatur von RENARD et al. (1988)

Locus A			Locus C			Locus B		
Endgültige Nomenklatur	Workshop-Nomenklatur	Alte Nomenklatur	Endgültige Nomenklatur	Workshop-Nomenklatur	Alte Nomenklatur	Endgültige Nomenklatur	Workshop-Nomenklatur	Alte Nomenklatur
A1	W15	15	C1	FJ 1	1	B1	W 1	18
A2	W13	24	C2	W 2	2	B2	W11	11
	W 7	7		W 5	5	B3	W 3	3
	W 8	8		W 9	9		W 4	21
	W10	10		DB19	19		W 6	6
	W12	12					FJ 4	4
	W16	16					FJ23	23
	W17	17					DC31	31
	W18	26					SB22	22
	FJ13	13						
	FJ25	25						
	FJ28	28						
	FJ20	20						
	DB 4	4						

2.5. Das Göttinger Miniaturschwein, seine Herkunft und sein Zuchtziel

Zur Zucht der Göttinger Miniaturschweine dienten zwei kleinwüchsige Schweinerassen, das Vietnamesische Hängebauchschwein und das Minnesota Miniature Pig (HOLTZ und KALLWEIT, 1981).

Die schieferfarbenen Vietnamesischen Hängebauchschweine, die durch genetisch verankerten Zwergwuchs und einen kurzen Kopf gekennzeichnet sind, wurden vom Stuttgarter Zoo gekauft. Sie sind klein, frühreif, sehr fruchtbar, fettwüchsig und temperamentvoll (GLODEK und OLDIGS, 1981).

Die aus den USA importierten Minnesota Miniature Pigs waren in ihrem Größenwuchs und ihrer Farbe unterschiedlicher und weniger fruchtbar als die Vietnamesen. Sie stammten vom sog. Guinea-Schwein aus Alabama, von einem Eber des "Wildbestandes" der Pazifik-Insel Santa-Catalina, vom Pineywood-Schwein aus Louisiana und seit 1957 von drei Zuchttieren der Marianen-Insel Guam ab (SCHAHMIRZADI, 1967).

Das Zuchtziel der Göttinger Miniaturschweine war, das ausgeglichene Temperament der Minnesota Miniature Pigs mit der Wirtschaftlichkeit, d.h. Kleinwüchsigkeit und Fruchtbarkeit der Vietnamesen zu kombinieren. Die Farbe der Tiere war ohne Bedeutung für die Züchtung.

Für die dermatologische und radiologische Forschung sollten die Tiere unpigmentiert sein, daher kreuzte man parallel das Minnesota Miniature Pig und das Vietnamesische Hängebauchschwein mit dominant weißen Hausschweinen der Deutschen Landrasse als eine Ausgangspopulation für eine Weiße Linie des Göttinger Miniaturschweines.

Nach SCHAHMIRZADI (1967) eignet sich das Göttinger Miniaturschwein wegen der günstigen immunologischen Eigenschaften und wegen geringer Ansprüche bezüglich der Fütterung und Haltung in hohem Maße als Laboratoriumstier.

Die Miniaturschweine aus der Tschechoslowakei waren Kreuzungen verschiedener Schweinerassen, z.B. der Duroc-Rasse mit der Pietrain-Rasse und einer in der Tschechoslowakei heimischen Přestice-Rasse.

Die serologische Charakterisierung der SLA-Antigene wurde bisher meist an großen Hausschweinrassen, die wirtschaftlich bedeutungsvoll sind und daher im Mittelpunkt der Zuchtarbeiten stehen, durchgeführt.

Da die Zwergschweine Kreuzungen zwischen Tieren sind, die eine völlig unterschiedliche Herkunft besitzen, ist anzunehmen, daß ihre Histokompatibilitätsantigene sehr polymorph sind.

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Material und Methoden

3.1.1. Miniaturschweine und Versuchsaufbau

Zur serologischen Typisierung standen zu Beginn der Arbeit neun Göttinger Miniaturschweine und 10 Miniaturschweine (acht Sauen und zwei Eber) aus Liběchov, Tschechoslowakei, zur Verfügung. Diese 19 Tiere wurden im Institut für Blutgruppenforschung und Immunbiologie in Grub und in der Abteilung für Haustiergenetik der Tierärztlichen Hochschule Kopenhagen auf Lymphozytenantigene untersucht.

Die Göttinger Miniaturschweine waren alle miteinander verwandt. Die acht Sauen aus Liběchov stammten vom gleichen Eber ab, zwei von diesen waren Vollgeschwister. Zwei andere Sauen waren Halbgeschwister zu den beiden uns zur Verfügung stehenden Ebern.

Von den Göttinger Sauen wurde eine und von den Sauen aus Liběchov sieben ausgewählt und mit den zwei aus der Tschechoslowakei stammenden Ebern gepaart. Zu einem späteren Zeitpunkt wurden sechs von den alten Sauen aus Liběchov nochmals mit den Ebern Nr. 1 und 2 der Nachkommen aus der vorangegangenen Paarung gekreuzt.

Sechs Sauen von der F_1 -Generation wurden mit zwei Ebern, die ebenfalls zur F_1 -Generation gehörten, gepaart.

Die Prüfung der Lymphozytenantigene im Blut erfolgte serologisch im Lymphozytotoxizitätstest nach der international vereinbarten Standardmethode zur Durchführung des I. SLA-Vergleichstests 1986 (RENARD et al. 1986)

Im Lymphozytotoxizitätstest wurden insgesamt 148 Antilymphozytenserum (ALS) eingesetzt. Sie enthielten zytotoxische Antikörper, die gegen folgende 25 SLA-Spezifitäten gerichtet waren:

SLA 1 (15.1), 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 (15.1), 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 25, 26 und 31.

83 der eingesetzten ALS stammten aus dem Institut für Haustiergenetik der Tierärztlichen Hochschule Kopenhagen, 16 aus Liběchov und die restlichen 49 aus dem Institut für Blutgruppenforschung und Immunbiologie Grub.

Gleichzeitig erfolgte eine Blutgruppenanalyse der Erythrozyten im Immunhämolysetest.

Für die Lymphozytentypisierung und für die Familienuntersuchung standen insgesamt 160 Miniaturschweine zur Verfügung. 151 Tiere gehörten 23 Familien mit 145 Nachkommen an.

Damit bestand die Möglichkeit der Überprüfung des Erbgangs der serologisch nachgewiesenen Lymphozytenmerkmale.

Da die Schweine vollständigen Familien angehörten, konnte die Vererbung der nachgewiesenen Merkmale geprüft werden.

Die Blutentnahme zur Lymphozytenisolierung bei den Ferkeln erfolgte in der Regel ab der 9. Lebenswoche.

Für die Gewinnung von Antilymphozytenserum wurden gezielte Immunisierungen mit Vollblut vorgenommen. Diese Alloantiseren wurden zunächst zur Titerbestimmung einer Titrationsanalyse mit Lymphozyten von Miniaturschweinen unterzogen. Die gewonnenen ALS wurden gezielt mit Lymphozyten von bereits typisierten Schweinen absorbiert und mit in ihrer Spezifität bekannten ALS aus Dänemark verglichen.

3.1.2. Lymphozytenisolierung aus peripherem Blut

Die Lymphozytensuspensionen zur serologischen Untersuchung müssen frei von Erythrozyten, Thrombozyten und Granulozyten sein. Für die Zelltrennung von peripherem Blut beim Schwein ist eine häufig angewandte Methode das von THORSBY und BRATLIE (1970) und BØYUM (1974) beschriebene Verfahren mit "Ficoll", einer Mischung aus hochmolekulärem Dextran und dem Röntgenkontrastmittel "Isopaque".

Eine Lymphozytenisolierung kann auch im Flotationsverfahren unter Verwendung des Röntgenkontrastmittels "Uromiro" (Dr. F. Köhler-Chemie, Alsbach) erfolgen. (OTTO und SCHMID, 1970; SCHMID und OTTO, 1971).

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Isolierung der Lymphozyten im Dichtegradientenzentrifugationsverfahren mit "Uromiro".

Zur Lymhozytenisolierung beim Ferkel wurden mindestens zehn Milliliter Blut aus der Vena cava cranialis entnommen. Bei der Entnahme größerer Blutmengen wurde zur Gerinnungshemmung und zur Verhinderung einer bakteriellen Verunreinigung des Blutes in der Vakuumflasche folgender Stabilisator im Verhältnis 1 : 4 dem Frischblut zugesetzt:

Natriumchlorid	2,5 g
Natriumcitrat	30,0 g
Natriumcyanid	0,4 g
Streptomycin	0,5 g
Aqua dest.	ad. 1000,0 ml

Das stabilisierte Blut wurde zuerst mit 1831 g 10 Minuten zentrifugiert. Der Überstand mit Thrombozyten wurde verworfen. Danach wurde das Blutzellsediment mit Hank's-Lösung auf das ursprüngliche Volumen gebracht.

Die Hank's-Lösung wurde wie folgt zubereitet:

Stammlösung A	NaCl	160,0 g
	KCl	8,0 g
	Aqua dest. ad.	1000,0 ml
Stammlösung B	Glucose	20,0 g
	Na ₂ HPO ₄	1,2 g
	KH ₂ PO ₄	1,2 g
	+ Phenolrotlösung 0,25 %	100,0 ml
	Aqua dest. ad.	1000,0 ml

Für die Gebrauchslösung wurden gleiche Teile der Stammlösungen A und B zusammengemischt und 1 : 10 mit Aqua dest. verdünnt. Mit 1,0 N NaOH stellte man den pH-Wert auf 7,20 ein.

3,5 ml mit der Hank's-Lösung verdünntes Blut wurde auf 3,0 ml "Uromiro", das zuvor mit destilliertem Wasser auf ein spezifisches Gewicht von 1,076 g/cm³ eingestellt worden war, vorsichtig überschichtet und 25 Minuten bei 814 g ohne Bremsung zentrifugiert.

Nach der Zentrifugation befanden sich die Lymphozyten und Thrombozyten als weißer Ring im Überstand und die Erythrozyten und Granulozyten im Sediment. Der Ring mit den Lymphozyten und Thrombozyten wurde mit einer Pasteurpipette abgezogen und jeweils dreimal 10 Minuten bei 200 g in der Zentrifuge mit Hank's-Lösung gewaschen. Die Lymphozyten reicherten sich im Sediment an und die Thrombozyten und Reste des Uromiro-Dichtegradienten konnten verworfen werden.

Mit einer 0,85%-igen Ammoniumchlorid-Lösung konnte man die Erythrozyten hämolysieren, die sich nach Isolierung noch in der Lymphozytensuspension befanden.

Das Hämolysieren schloß sich dem ersten Waschvorgang an und dauerte 10 Minuten. Danach folgten noch zwei weitere Waschvorgänge.

Für den Mikrozytotoxizitätstest wurde die Lymphozytenzahl mit Hank's-Lösung, die 10% fötales Kälberserum enthielt, auf eine Dichte von 3×10^6 Zellen/ml eingestellt.

3.1.3. Serologischer Nachweis der Lymphozytenantigene

3.1.3.1. Mikrozytotoxizitätstest

Die bei dieser Arbeit angewandte Methode, ursprünglich von TERASAKI und Mc CLELLAND (1964) beschrieben, wurde modifiziert und zum Nachweis der Lymphozytenantigene und zur Prüfung der Antilymphozytenserum auf ihre zytotoxischen Antikörper eingesetzt.

Die zytotoxische Reaktion beruht auf einer Antigen-Antikörperreaktion an der Zelloberfläche, die nach Zusatz von Komplement zu einer Membranschädigung führt.

Der Zytotoxizitätstest wurde in folgender Weise durchgeführt:

Die Mikrotestplatten¹⁾ wurden bläschenfrei mit Decköl²⁾ gefüllt, um eine Verdunstung und Austrocknung der geringen Serummengen zu verhindern. Mit einer Hamilton-Mikroliterpipette³⁾ wurden je zwei Mikroliter von dem mit PBS (Phosphat gepufferte Kochsalzlösung) verdünnten Serum in die vorgesehenen Vertiefungen der Platten unter das Decköl einpipettiert. Die so aufbereiteten Mikrotestplatten konnte man über einen längeren Zeitraum bei -80°C bis zum Testen aufbewahren.

Ein Mikroliter der Lymphozytensuspension mit etwa 3000 Zellen wurde zu den Seren hinzugegeben und eine Stunde bei Zimmertemperatur (22°C) inkubiert.

Danach wurden 2 Mikroliter unverdünntes Kaninchenserum als Komplement zugesetzt und zwei Stunden bei Zimmertemperatur inkubiert.

Der Lymphozytotoxizitätstest ist sehr abhängig von der Qualität des Komplements. Um die speziesspezifischen, gegen das Schwein gerichteten Antikörper im Kaninchenserum zu eliminieren und um im Serum vorhandene Anti-A-Antikörper zu entfernen, wurde das Serum mit Erythrozyten von Schlachtschweinen, unter denen sich A positive Merkmalsträger befanden, absorbiert.

-
- 1) C.A. Greiner & Söhne GmbH & Co. KG, D-7440 Nürtingen
2) Biotest-Serum-Institut GmbH, D-6000 Frankfurt am Main
3) Hamilton Syringe Co., Anaheim, California, USA

Die Zytolyse im Farbausschlußtest wurde durch Zugabe von 2 Mikrolitern Eosin⁴⁾ sichtbar gemacht. Toxisch geschädigte Zellmembranen sind für den Farbstoff Eosin durchlässig.

Die Eosinlösung wurde wie folgt angesetzt:

Mit Aqua dest. wurde zuerst eine 5%-ige Eosin-Stammlösung hergestellt. Zu 100 ml physiologischer PBS wurden 2,55 g NaCl zugesetzt (Stammlösung 2). Drei Milliliter von der ersten Stammlösung wurden mit einem Milliliter von der zweiten Stammlösung kurz vor dem Gebrauch gemischt und 5 Minuten bei 200 g zentrifugiert, um Verunreinigungen zu entfernen.

Nach einer weiteren Inkubation von 5 Minuten wurden dem Reaktionsansatz 2 Mikroliter 37%-iges gepuffertes Formalin (pH 7,0) zugesetzt. Durch diese Formalinfixierung bleiben die Reaktionen unverändert und sind längere Zeit ablesbar.

Die Auswertung des Mikrozytotoxizitätstests erfolgte durch Ermittlung des prozentualen Anteils der gefärbten und damit geschädigten Zellen am nächsten Tag im umgekehrten Phasenkontrast-Mikroskop bei 400-facher Vergrößerung.

4) Eosin Artikel Nr. 1345, E. Merck, D-6100 Darmstadt

Es wurde folgender Beurteilungsschlüssel zugrunde gelegt:

unter 10 %	= 0
10 - 20 %	= 1
21 - 30 %	= 2
31 - 50 %	= 3
51 - 70 %	= 4
71 - 100 %	= 5

Um die unspezifischen, nicht auf Antigen-Antikörperreaktionen zurückzuführenden Reaktionen zu erkennen, wurde in jedem Testansatz eine testserumfreie Kochsalzkontrolle mitgeführt.

3.1.4. Gewinnung der Antilymphozytenseren

Die ALS aus Dänemark, aus der Tschechoslowakei und aus Grub, die bei der SLA-Typisierung eingesetzt wurden, waren durch intramuskuläre Immunisierung von Nachkommen mit Lymphozyten der Mutter oder von Geschwistern bzw. nach Hauttransplantationen zwischen Geschwistern, gewonnen.

3.1.4.1. Immunisierung mit Vollblut

Zur Gewinnung von Antilymphozytenserum wurde in dieser Arbeit die Immunisierung von 15 Empfängertieren durch intradermale Injektionen von Vollblut gewählt.

Die Empfänger- und Spendertiere wurden zuvor auf ihre SLA-Antigene typisiert. Dadurch war es möglich Spendertiere auszuwählen, die sich nur in wenigen SLA-Antigenfaktoren von den Empfängertieren unterschieden.

Ziel einer derartigen gezielten Auswahl von Donoren und Rezipienten war die Gewinnung von ALS mit beschränkter Spezifität.

Fünf von den Donor-Rezipient-Kombinationen waren Mutter-Tochter-Paare, vier waren Vollgeschwister, drei waren Halbgeschwister und vier weitere waren entfernt verwandt.

Da auch die erythrozytären Blutgruppensysteme A und E für die Gewebsverträglichkeit von Bedeutung sein können, wurden diese Systeme durch Auswahl kompatibler und inkompatibler Spender-Empfänger-Paare berücksichtigt.

Vor der Immunisierung wurden von allen Empfängertieren Serumproben entnommen und auf Antikörper gegenüber den Lymphozyten der Spendertiere untersucht. In der Serumprobe eines Miniaturschweines waren Antikörper der Spezifität Anti-A, die sowohl mit Erythrozyten als auch mit Lymphozyten reagierten. Diese Antikörper wurden mit Speichel von Menschen absorbiert, die als Sekretoren Träger der Blutgruppe A waren. Die Blutgruppe A des Menschen ist immunologisch mit der Blutgruppe A des Schweines verwandt.

Die Absorption wurde in folgender Weise durchgeführt:
Der Speichel wurde in einem Wasserbad 10 Minuten gekocht und anschließend 10 Minuten bei 1831 g abzentrifugiert. 1 ml des so gewonnenen Überstandes wurde mit 1 ml Rohserum gemischt. Nach 30 Minuten Reaktionszeit, während der man die Mischung mehrmals schüttelte, wurde das Serum nach Titration in optimaler Testverdünnung in die Mikrottestplatte einpipettiert.

Zur Immunisierung wurden Spezialkanülen zur intradermalen Injektion verwendet. Den Empfängertieren wurden im Nackenbereich 4-6 Quaddeln von Frischblut gesetzt. Die Immunisierung erfolgte in wöchentlichen Abständen. Die erste Kontrolle des Antikörpertiters erfolgte 8 Tage nach der ersten Immunisierung. Bei ausreichendem Titer wurde die Immunisierung beendet.

3.1.4.2. Gewinnung der Immunseren

Die Blutentnahme zur Serumgewinnung erfolgte am 14., 21. und 27. Tag. Das Blut wurde in 200 ml Zentrifugengläser eingefüllt und um eine optimale Serumausbeute zu erreichen erst 12 Stunden nach der Abnahme 10 Minuten bei 1831 g zentrifugiert. Das gewonnene Serum wurde anschließend 30 Minuten bei +56°C im Wasserbad inaktiviert und nach Abkühlung auf Zimmertemperatur in Röhrchen und in kleine Plastikreaktionsgefäße eingefüllt und zur Aufbewahrung bei -80°C eingefroren.

Nach der Gewinnung der Isoimmunseren wurden diese gegenüber den Lymphozyten und Erythrozyten mit 12 nach ihrem Antispektrum besonders ausgewählten Miniaturschweinen getestet. Zur Festlegung der Gebrauchsverdünnung wurden die ALS einer Titrationsanalyse unterzogen.

3.1.4.3. Fraktionierung der Immunseren durch Absorption

Durch Absorption mit Lymphozyten lassen sich aus polyvalenten ALS mono- bzw. oligovalente Testseren herstellen.

Die Absorptionen der Antilymphozytenseren lassen sich auf verschiedene Weise durchführen.

Man kann dafür Lymphozyten aus Lymphknoten und Milz oder Thrombozyten (RENARD et al., 1982b; KRISTENSEN, 1988) oder aber Lymphozyten aus peripherem Blut (ZIMMERMANN, 1987) verwenden.

Zur Absorption wurden aus 100 bzw. 200 Milliliter Blut Lymphozyten, wie zuvor beschrieben, isoliert.

Die beste Ausbeute wurde erzielt, wenn man zur Zelltrennung 10 cm lange Reagenzgläser mit einem Durchmesser von 1,0 cm anstelle von großen Zentrifugenbechern aus Plastik verwendete.

Die Lymphozyten wurden in 0,5 ml physiologischer Kochsalzlösung suspendiert und mit einem Milliliter unverdünntem Serum vermischt. Der Versuchsansatz wurde dann 30 Minuten im Schüttelapparat bei Zimmertemperatur geschüttelt und anschließend 30 Minuten bei +4°C inkubiert. Danach wurden die Zellen in der Kühlzentrifuge 10 Minuten bei 1831 g zentrifugiert und der klare Überstand abpipettiert.

Das Serum wurde in ein zweites Reagenzglas überführt und ein zweites Mal mit der gleichen Menge frischer Lymphozyten des gleichen Tieres absorbiert. Nach erneutem Abzentrifugieren in der Kühlzentrifuge (10 Minuten bei 1831 g) wurden die Seren in kleine Plastikreaktionsgefäße eingefüllt und unverdünnt bei -80°C aufbewahrt.

Die absorbierten Seren wurden gegen Lymphozyten der Tiere, mit denen absorbiert wurde, getestet. Dadurch konnte man feststellen, ob die Absorptionen vollständig erfolgt waren.

Abschließend wurde durch Titrationen der nichtabsorbierten und absorbierten Seren mit Lymphozyten der gleichen Schweine der Absorptionserfolg überprüft.

4. ERGEBNISSE

4.1. Typisierung der Miniaturschweine mit definierten Antilymphozytenserum aus dem Institut für Haustiergenetik der Tierärztlichen Hochschule Kopenhagen

Zu Beginn unserer serologischen Untersuchungen am Miniaturschwein hatten wir die Möglichkeit, die uns zur Verfügung stehenden Tiere während eines Studienaufenthaltes am Institut für Haustiergenetik der Tierärztlichen Hochschule Kopenhagen, mit am Hausschwein gewonnenen Antilymphozytenserum zu untersuchen.

Im einzelnen handelte es sich dabei um die Lymphozyten der 19 Miniaturschweine aus Göttingen und Liběchov, die uns zu Beginn der Versuche zur Verfügung standen.

In Kopenhagen waren außer den dänischen Seren auch spezifische ALS aus Frankreich vorhanden. Im Kopenhagener Laboratorium stehen ALS zur Verfügung, die alle bisher bekannten Lymphozytenantigene erfassen.

Lediglich eines unserer Miniaturschweine reagierte mit keinem der 95 ALS aus Kopenhagen.

Bei den neun in Dänemark typisierten Göttinger Miniaturschweinen wurden die Spezifitäten SLA 3, 4, 5, 6, 9, 12, 13 und 31 ermittelt. Bei den zehn Miniaturschweinen, darunter acht Halbgeschwister, aus der Tschechoslowakei konnten die SLA-Spezifitäten 2, 3, 5, 6, 9, 12, 13, 15.1, 20-7 und 31 nachgewiesen werden.

4.2. Ergebnisse der Familienuntersuchungen

10 Miniaturschweine, 9 aus Liběchov und eines aus Göttingen, wurden zu einer gezielten Zucht ausgewählt, um später auf Grund von Familienuntersuchungen die bisher unbekannten Lymphozytenantigene beim Miniaturschwein serologisch charakterisieren und ihren Erbgang an vollständigen Schweinefamilien studieren zu können.

Zu diesen Untersuchungen standen in unserem Institut 23 Minipig-Familien mit 145 Nachkommen zur Verfügung.

Die serologischen Untersuchungen erfolgten in zwei Arbeitsabschnitten. Zunächst wurden 11 Familien mit 68 ALS verschiedener Herkunft und verschiedener Spezifität untersucht. Ein Teil der Seren war unabsorbiert und ein anderer Teil war absorbiert. Sowohl die unabsorbierten als auch die absorbierten ALS dienten dem Nachweis einzelner beim Hausschwein bereits definierter Lymphozytenantigene.

Im zweiten Arbeitsabschnitt wurden 12 Minipig-Familien mit 120 ALS untersucht. Bei 52 dieser ALS handelte es sich um in unserem Institut durch Immunisierungen gewonnene oder neuabsorbierte ALS aus Dänemark, die es ermöglichten über die im ersten Abschnitt nachgewiesenen Lymphozytenantigene hinaus noch weitere Spezifitäten zu erfassen.

4.2.1. Lymphozytenantigene der Miniaturschweine

Die Antilymphozytenserum, die im Lymphozytotoxizitätstest eingesetzt wurden, waren mit einer Kurzbezeichnung für das jeweilige Laboratorium und einer Nummer zur Identifikation des Serums gekennzeichnet.

Die Laboratoriumsbezeichnungen sind in folgender Übersicht dargestellt:

DC	= Dänemark/Kopenhagen
DB	= Dänemark/Bern
R	= Dänemark/Kopenhagen; ein neues Serum
CL	= Tschechoslowakei/Liběchov
FJ	= Frankreich/Jouy-en-Josas
SB	= Schweiz/Bern
SU	= Schweden/Uppsala
GWG	= Deutschland/Grub

Alle Seren außer CL und GWG wurden vom Institut für Haustiergenetik der Veterinärhochschule Kopenhagen zur Verfügung gestellt.

Folgende Lymphozytenantigene konnten mit den eingesetzten Testseren ermittelt werden:

SLA-Spezifität	ALS-Bezeichnung	
SLA 2 (W2)	DC 268	absorbiert
	DB 4555	unabsorbiert
	DB 5590	unabsorbiert
	GWG 1711	unabsorbiert
	GWG 1731	unabsorbiert
SLA 3 (B3)	DC 408	absorbiert
	SU 105	absorbiert
	CL 22	unabsorbiert
	CL 164	unabsorbiert
	GWG 1726	unabsorbiert
SLA 5 (W5)	DB 7	unabsorbiert
	R 28	unabsorbiert
SLA 6 (W6)	DC 412	absorbiert
	DC 91	absorbiert
	DB 12	absorbiert
	DB 11	unabsorbiert
	CL 450	unabsorbiert
	CL 295	unabsorbiert
	GWG 1654 01	absorbiert
	GWG 1654 03	absorbiert
	GWG 1654 04	absorbiert
	GWG 1706	unabsorbiert
	GWG 1707	unabsorbiert

SLA 7 (W7)	DB 523	absorbiert
	DC 532	unabsorbiert
	DB 5874	absorbiert
	CL 200	unabsorbiert
	GWG 1711	unabsorbiert
	GWG 1731	unabsorbiert
SLA 9 (W9)	DB 6567	unabsorbiert
	DC 409	absorbiert
	DB 6435	absorbiert
	DB 6436	unabsorbiert
	CL 485	unabsorbiert
	CL 497	unabsorbiert
	GWG 1658 03	absorbiert
	GWG 1619 10	absorbiert
	GWG 1619 11	absorbiert
SLA 10 (W10)	DB 7613	unabsorbiert
	DB 7613	absorbiert
	DC 67	absorbiert
	GWG 1726	unabsorbiert
SLA 12 (W12)	DB 6131	absorbiert
	DB 6133	absorbiert
	CL 377	unabsorbiert
	CL 393	unabsorbiert
	GWG 1736 03	absorbiert
	GWG 1736 04	absorbiert
SLA 13 (FJ13)	GWG 1736 05	absorbiert
	GWG 1701	unabsorbiert
	GWG 1702	unabsorbiert
	GWG 1706 01	absorbiert
	GWG 1707 02	absorbiert
	GWG 1707 03	absorbiert

SLA 15.1 (A1.FJ1)	DB 2937	absorbiert
	GWG 1721 02	absorbiert
	GWG 1721 03	absorbiert
	GWG 1721 04	absorbiert
	GWG 1721 05	absorbiert
	GWG 1721 06	absorbiert
	GWG 1741 01	absorbiert
SLA 20 (FJ20)	CL 23	unabsorbiert
	CL 316	unabsorbiert
	GWG 1711	unabsorbiert
	GWG 1731	unabsorbiert
SLA 31 (DC31)	DC 415	unabsorbiert
	DC 415	absorbiert
	DC 574	unabsorbiert
	DC 574	absorbiert
	DC 49	absorbiert
	R 3	unabsorbiert

Die Laboratoriumsbezeichnungen FJ und DC bei den Spezifitäten bedeuten, daß diese Antigene noch nicht international bestätigt worden sind.

Die Bezeichnung W (Workshop) bedeutet, daß diese Antigene vorläufig international bestätigt sind, jedoch noch keine endgültige international akzeptierte Bezeichnung erhalten haben.

Bei A, C und B handelt es sich um die endgültigen Bezeichnungen der Loci-A, -C und -B.

Im Lymphozytotoxizitätstest wurden auch ALS eingesetzt, die im I. Internationalen SLA-Vergleichstest in Helsinki überprüft worden waren.

Die Antigenfrequenzen für die verschiedenen Lymphozytenantigene wurden aus dem Verhältnis der positiv reagierenden Tiere zu der Gesamtzahl (n=160) der ausgewerteten Tiere errechnet (Tabelle V).

Tabelle 5: Lymphozytenantigene bei Miniaturschweinen
(n=160) mit Antigenfrequenzen

SLA 1	20,6%	SLA 12	20,0%
SLA 2	12,5%	SLA 13	48,8%
SLA 3	10,0%	SLA 15	20,6%
SLA 5	20,0%	SLA 20-7	12,5%
SLA 6	56,3%	SLA 31-3	6,3%
SLA 9	5,6%	SLA 31-6	15,6%
SLA 10	8,1%		

Das Lymphozytenantigen SLA 1 (FJ1) konnte bei 33 Tieren (20,6%) nachgewiesen werden und trat bei dieser Population immer gemeinsam mit der Spezifität SLA 15 auf.

Das Lymphozytenantigen SLA 2 (C2) wurde bei 20 Miniaturschweinen (12,5%) nachgewiesen. Die Spezifität SLA 2 trat bei dieser Population niemals allein auf, sondern immer mit der Allelkombination SLA 20-7.

Das Lymphozytenantigen SLA 3 (B3) konnte bei 16 Miniaturschweinen (10,0%) ermittelt werden.

Die bei zwei Elterntieren vorkommende Spezifität SLA 5 (W5) konnte bei insgesamt 32 Tieren (20,0%) nachgewiesen werden.

Das am häufigsten in dieser Population auftretende SLA Merkmal war die Spezifität SLA 6 (W6). Sie konnte bei 90 Tieren (56,3%) festgestellt werden.

Die Spezifität SLA 9 (W9) wurde zunächst nur bei den Göttinger Miniaturschweinen, von denen ein Tier zur weiteren Züchtung ausgewählt wurde, typisiert. Das zur Züchtung ausgewählte Schwein und acht Nachkommen dieser Sau (5,6%) zeigten im Test positive Reaktionen mit den korrespondierenden Antilymphozytenseren.

13 Miniaturschweine dieser Population besaßen das Lymphozytenantigen SLA 10 (W10), was einer Antigenfrequenz von 8,1% entspricht.

Die Antigenspezifität SLA 12 (W12) konnte bei 32 Tieren (20,0%) ermittelt werden. Außer einem Göttinger Miniaturschwein, das nicht zur weiteren Züchtung verwendet wurde, konnte man diese Spezifität nur bei den Minipigs aus der Tschechoslowakei nachweisen.

Die SLA-Spezifität 13 (FJ13) konnte bei 78 Miniaturschweinen (48,8%) ermittelt werden.

Das Lymphozytenantigen SLA 15 (A1) war bei 33 Tieren nachzuweisen und trat bei dieser Population immer gemeinsam mit der Spezifität SLA 1 auf. Die Antigenfrequenz betrug 20,6%.

Die Antigenkombination SLA 20-7 (FJ20-W7) kam bei 20 Tieren (12,5%) vor.

Die Antigenkombination SLA 31-3 konnte bei 10 Tieren (6,3%) und SLA 31-6 bei 25 Tieren (15,6%) festgestellt werden.

4.2.2. SLA-Haplotypen und ihr Erbgang in den Familien

Die Haplotypen, die in dieser Versuchspopulation nachgewiesen wurden, waren zum Teil dieselben, die man schon bei anderen Schweinerassen, wie z.B. bei der Französischen und der Dänischen Landrasse und bei den Large-White-Schweinen ermittelt hatte (Tabelle 2).

Tabelle 6: SLA-Haplotypen der untersuchten Miniaturschweine

Haplotyp

Nr.	A-LOCUS	C-LOCUS	B-LOCUS
1	-	5	-
2	13	-	3
3	-	5	6
4	13	-	6
5	20-7	2	-
6	15	1	6
7	10	-	3
8	-	9	6
9	13	-	31-6
10	-	12	-
11	10	-	31-3

Bei den mit Nr. 1 bis 5 bezeichneten Haplotypen handelt es sich um die bereits bei verschiedenen Schweinerassen nachgewiesenen Haplotypen. Die mit Nr. 6 bis 11 bezeichneten Haplotypen wurden bei anderen Schweinerassen bisher nicht beschrieben.

Die bei den Miniaturschweinen im B-Locus nachgewiesenen Antigenkombinationen 31-3 und 31-6 wurden bisher bei keiner anderen Schweinerasse beschrieben.

Bis jetzt wurden geschlossen vererbte Antigenkombinationen nur im A-Locus (SLA 20-8 und 20-7) und im C-Locus (SLA 5-14) beschrieben.

Tabelle 7 zeigt eine Übersicht von Familien mit diesen B-Locus Antigenkombinationen.

In den Familien, in denen die Sauen Nr. 169, 5 und der Eber Nr. 1 eingesetzt wurden, die keine Merkmalsträger für SLA 31 waren, wurden die Spezifitäten SLA 3 und 6 auch unabhängig von der Spezifität SLA 31 vererbt. Die Spezifität SLA 31 wurde jedoch in dieser Population nie ohne SLA 3 oder 6 beobachtet.

Bei den Familien, in denen beide Eltern Merkmalsträger für SLA 31 waren, konnte man serologisch nicht nachweisen, von welchem Elternteil diese Spezifität vererbt wurde. In den Familien, in denen nur ein Elternteil Merkmalsträger für SLA 31 war, konnte man schließlich die Spezifität SLA 31 und die Kombination mit 3 oder 6 für ein bestimmtes Elternteil bestätigen.

Bei der Familie ♂166 X ♀174 konnte der zweite Haplotyp bei drei Ferkeln nicht mit Sicherheit bestimmt werden, da bei diesen Ferkeln das SLA 31 im ersten Haplotyp vorhanden war und die Sau Nr. 174 in einem Haplotyp nur Merkmalsträger für SLA 6 und im anderen Haplotyp Merkmalsträger der Kombination SLA 31-6 war (Tabelle 7).

Tabelle 7: Allele im B-Locus der Elterntiere und der
Nachkommen

Ferkel Nr.		Ferkel Nr.	
♂ 166 31-3/- X ♀ 169 6/6	17 -/6	♂ 20 31-6/- X ♀ 22 -/-	126 31-6/-
	18 -/6		127 31-6/-
	19 -/6		128 -/-
	20 -/31-6 *		129 -/-
	21 -/6	♂ 20 31-6/- X ♀ 5 -/3	134 31-6/3
	59 -/6		136 31-6/3
	60 -/6		137 31-6/-
	61 -/6		138 31-6/3
	62 -/6		139 -/3
	63 -/6		140 31-6/3
	64 -/6		141 31-6/3
	65 31-3/6		
	66 31-3/6		
	67 31-3/6		
♂ 166 31-3/- X ♀ 174 6/31-6	28 -/6	♂ 1 6/6 X ♀ 174 6/31-6	78 6/31-6
	29 -/6		79 6/31-6
	30 31-3/6(31-6)		80 6/-
	31 -/6		81 6/-
	34 31-3/6(31-6)		82 6/31-6
	35 31-3/6(31-6)		83 6/-
♂ 166 31-3/- X ♀ 171 31-6/-	36 -/-	♂ 36 -/- X ♀ 38 31-3/31-6	120 -/31-6
	37 31-3/-		122 -/31-6
	38 31-3/31-6		124 -/31-6
	39 31-3/-		125 -/31-6
	40 31-3/31-6		
	41 31-3/-	♂ 1 6/6 X ♀ 171 31-6/-	
	42 31-3/-		
♂ 1 6/6 X ♀ 171 31-6/-	87 6/-		
	89 6/-		
	90 6/31-6		
	91 6/31-6		
	92 6/-		
	93 6/31-6		
	94 6/31-6		

* Diese irreguläre Vererbung wird auf Seite 86 diskutiert

Wie aus den Tabellen 8.1 bis 8.9 ersichtlich, wurden die Eber Nr. 166 und 167 mehrmals als Vattertiere eingesetzt. Der Eber Nr. 1 von der F₁-Generation wurde mit vier Altsauen und der Eber Nr. 2 mit den Sauen Nr. 169 und Nr. 170, die nur einmal als Muttertier eingesetzt wurde, gepaart. Von der F₁-Generation wurde der Eber Nr. 36 und der Eber Nr. 20 zur weiteren Züchtung ausgewählt.

In der Familie I (Tabelle 8.1) wurde der Eber Nr. 167, bei dem man nur einen Haplotyp 15.1.6 nachweisen konnte, mit der Sau Nr. 107, die die Haplotypen 5.6/9.6 hatte, gepaart.

Obwohl die Anzahl der Ferkel sehr klein (nur zwei Ferkel) war, ist der Erbgang der Haplotypen von beiden Eltern wie erwartet.

Der Jungeber Nr. 2 hat nur den mütterlichen Haplotyp SLA 9.6 geerbt.

Die Sau Nr. 107 ist im B-Locus homozygot für SLA 6. Beide Jungeber Nr. 1 und 2 haben das SLA 6 von der Mutter geerbt, der Jungeber Nr. 1 in Kombination mit SLA 5 und der andere mit SLA 9. Der Nachweis der Homozygotie bezüglich des SLA 6 der Sau Nr. 107 wurde über deren Nachkommen (Jungeber Nr. 1 und 2) geführt. Der Eber Nr.1 vererbte den Haplotyp SLA 5.6 bei 14 Nachkommen aus vier Familien und der Eber Nr.2 den Haplotyp SLA 9.6 bei sieben Tieren aus zwei Familien.

In Familie II und III (Tabelle 8.1) wurde der Erbgang des Haplotyps 13.3/10.3 der Sau Nr. 172 in zwei Würfen aus der Paarung mit dem gleichen Eber Nr. 176 geprüft.

Die Homozygotie der Mutter im B-Locus für SLA 3 ist durch die Untersuchung der beiden Familien erwiesen.

Tabelle 8.1: Familienuntersuchung

Familie Nr.	Tier Nr.	SLA Haplotypen		
		Loci		
		A	C	B
I	167 V	15/-	1/-	6/-
	107 M	-/-	5/9	6/6
	1 N	15/-	1/5	6/6
	2 N	-/-	-/9	-/6
II	167 V	15/-	1/-	6/-
	172 M	13/10	-/-	3/3
	3 N	-/10	-/-	-/3
	4 N	15/13	1/-	6/3
	5 N	-/13	-/-	-/3
	7 N	-/13	-/-	-/3
	9 N	15/10	1/-	6/3
III	167 V	15/-	1/-	6/-
	172 M	13/10	-/-	3/3
	43 N	-/10	-/-	-/3
	44 N	15/13	1/-	6/3
	45 N	15/13	1/-	6/3
	46 N	-/10	-/-	-/3
	47 N	-/13	-/-	-/3
	48 N	-/13	-/-	-/3
	49 N	15/10	1/-	6/3

V = Vatertier M = Muttertier N = Nachkomme

In den Familien IV, V und VI (Tabelle 8.2) ist der Erbgang des mütterlichen Haplotyps beim Einsatz von zwei verschiedenen Ebern dokumentiert.

Beim Eber Nr. 1 liegt eine Homozygotie für SLA 6 im B-Locus vor. Dies geht aus dem Erbgang seiner Nachkommen aus vier Familien hervor.

Tabelle 8.2: Familienuntersuchung

Familie Nr.	Tier Nr.	SLA Haplotypen		
		Loci		
		A	C	B
IV	167 V	15/-	1/-	6/-
	173 M	13/-	-/12	6/-
	8 N	15/13	1/-	6/6
	10 N	-/13	-/-	-/6
	11 N	-/-	-/12	-/-
	12 N	-/13	-/-	-/6
	13 N	-/13	-/-	-/6
	14 N	15/-	1/12	6/-
	15 N	-/13	-/-	-/6
	16 N	-/-	-/12	-/-
V	167 V	15/-	1/-	6/-
	173 M	13/-	-/12	6/-
	50 N	15/13	1/-	6/6
	51 N	15/13	1/-	6/6
	52 N	-/-	-/12	-/-
	53 N	-/-	-/12	-/-
	54 N	-/13	-/-	-/6
	55 N	-/-	-/12	-/-
	56 N	15/13	1/-	6/6
	57 N	-/-	-/12	-/-
	58 N	-/13	-/-	-/6
VI	1 V	15/-	1/5	6/6
	173 M	13/-	-/12	6/-
	112 N	15/-	1/12	6/-
	113 N	15/13	1/-	6/6
	114 N	-/-	5/12	6/-

V = Vattertier M = Muttertier N = Nachkomme

Bei den Familien VII und VIII (Tabelle 8.3) handelte es sich um zwei Würfe der gleichen Elternpaarung, Sau Nr. 175 und Eber Nr. 167. Die Sau Nr. 175 besitzt in einem Haplotyp nur SLA 12 aus dem C-Locus. Die Vererbung dieses SLA-Antigens ist der Tabelle 8.3 zu entnehmen. Bei diesen beiden Würfen wird deutlich, daß das SLA 6 im B-Locus sowohl in der mütterlichen Haplotypkombination 13.6 wie auch in der Haplotypkombination 15.1.6 des Vaters auftritt.

Die Heterozygotie der Elterntiere in den einzelnen Loci ergibt sich aus der Tatsache, daß Nichtmerkmalsträger im A-, C- und B-Locus bei den Nachkommen zu beobachten sind.

Tabelle 8.3: Familienuntersuchung

Familie Nr.	Tier Nr.	SLA Haplotypen		
		Loci		
		A	C	B
VII	167 V	15/-	1/-	6/-
	175 M	13/-	-/12	6/-
	22 N	-/-	-/12	-/-
	23 N	15/13	1/-	6/6
	24 N	-/-	-/12	-/-
	25 N	-/-	-/12	-/-
	26 N	-/-	-/12	-/-
	27 N	-/13	-/-	-/6
VIII	167 V	15/-	1/-	6/-
	175 M	13/-	-/12	6/-
	68 N	15/13	1/-	6/6
	69 N	-/13	-/-	-/6
	70 N	-/13	-/-	-/6
	71 N	15/-	1/12	6/-
	72 N	15/13	1/-	6/6
	73 N	-/-	-/12	-/-
	74 N	-/-	-/12	-/-
	75 N	-/-	-/12	-/-
	76 N	-/-	-/12	-/-
	77 N	-/-	-/12	-/-

V = Vattertier M = Muttertier N = Nachkomme

In der Tabelle 8.4 ist in drei verschiedenen Familien der Erbgang der SLA-Antigene dargestellt.

Die Sau Nr. 175 mit den Haplotypen 13.6/12 wurde nochmals gepaart und zwar diesmal mit dem Eber Nr. 1 aus der Familie I, der die Haplotypen 15.1.6/5.6 hatte.

In der Familie IX tritt das SLA 6 aus dem B-Locus in drei verschiedenen Kombinationen 15.1.6, 5.6 und 13.6 auf.

In der Familie X wurden der Eber Nr. 166, mit den Haplotypen 5/10.31-3 und die Sau Nr. 171, mit den Haplotypen 20-7.2/13.31-6, gepaart. Beide Elterntiere besitzen im B-Locus SLA 31, jedoch in zwei verschiedenen Kombinationen. Beide Elterntiere sind im B-Locus heterozygot. Die SLA-Kombination 31-6 der Mutter wurde an die Ferkel Nr. 38 und 40 weitergegeben. Die Kombination SLA 31-3 aus dem väterlichen Erbgut findet sich bei allen Nachkommen ausgenommen dem Junge Nr. 36. Somit ergibt sich bei den Nachkommen Nr. 38 und 40 für 31-3 bzw. 31-6 eine Heterozygotie.

SLA 5 aus dem C-Locus des Vaters wurde in diesem Wurf beim Junge Nr. 36 bestätigt.

Die einzelnen Haplotypen der Elterntiere wurden wie erwartet geschlossen vererbt.

Die bei den Nachkommen der Familie XI nachgewiesenen Haplotypen entsprechen der Erwartung.

Tabelle 8.4: Familienuntersuchung

Familie Nr.	Tier Nr.	SLA Haplotypen		
		Loci		
		A	C	B
IX	1 V	15/-	1/5	6/6
	175 M	13/-	-/12	6/-
	148 N	15/-	1/12	6/-
	149 N	15/13	1/-	6/6
	150 N	-/-	5/12	6/-
	151 N	-/-	5/12	6/-
	152 N	-/-	5/12	6/-
	153 N	-/-	5/12	6/-
	154 N	-/-	5/12	6/-
X	166 V	-/10	5/-	-/31-3
	171 M	20-7/13	2/-	-/31-6
	36 N	-/20-7	5/2	-/-
	37 N	10/20-7	-/2	31-3/-
	38 N	10/13	-/-	31-3/31-6
	39 N	10/20-7	-/2	31-3/-
	40 N	10/13	-/-	31-3/31-6
	41 N	10/20-7	-/2	31-3/-
	42 N	10/20-7	-/2	31-3/-
XI	36 V	-/20-7	5/2	-/-
	28 M	-/13	5/-	-/6
	115 N	20-7/13	2/-	-/6
	116 N	20-7/-	2/5	-/-
	117 N	20-7/-	2/5	-/-
	118 N	-/13	5/-	-/6

V = Vatertier M = Muttertier N = Nachkomme

In Tabelle 8.5 ist die Vererbung der väterlichen SLA-Haplotypen in drei Würfen dargestellt.

In der Familie XII ist bemerkenswert, daß die Sau Nr. 24 nur über ein Antigen SLA 12 aus dem C-Locus verfügt und vererbt.

In der Familie XIII ist der Erbgang des SLA Haplotyps 15.1.6, der für unsere Miniaturschweinpopulation typisch ist, dokumentiert.

In der Familie XIV wurde die Sau Nr. 38, mit den Haplotypen 10.31-3/13.31-6, eine Vollschwester zum Eber Nr. 36, mit diesem gepaart. Die Segregation der mütterlichen Antigenkombinationen SLA 31-3 und 31-6 im B-Locus sollte geprüft werden. Bei den vier Nachkommen wurde jedoch 31-6 vererbt.

Tabelle 8.5: Familienuntersuchung

Familie Nr.	Tier Nr.	SLA Haplotypen		
		Loci		
		A	C	B
XII	36 V	-/20-7	5/2	-/-
	24 M	-/-	-/12	-/-
	130 N	-/-	5/-	-/-
	131 N	20-7/-	2/-	-/-
	132 N	20-7/-	2/12	-/-
XIII	36 V	-/20-7	5/2	-/-
	14 M	15/-	1/12	6/-
	142 N	-/15	5/1	-/6
	143 N	-/-	5/12	-/-
	144 N	20-7/-	2/12	-/-
	146 N	20-7/15	2/1	-/6
	147 N	20-7/15	2/1	-/6
XIV	36 V	-/20-7	5/2	-/-
	38 M	10/13	-/-	31-3/31-6
	120 N	20-7/13	2/-	-/31-6
	122 N	-/13	5/-	-/31-6
	124 N	20-7/13	2/-	-/31-6
	125 N	20-7/13	2/-	-/31-6

V = Vaternier M = Muttertier N = Nachkomme

In Tabelle 8.6 sind zwei Würfe vom gleichen Eber Nr.1 aufgelistet.

Die Homozygotie des Ebers Nr. 1 bezüglich des SLA 6 im B-Locus ergibt sich aus der Vererbung in den Familien XV und XVII, bei deren Nachkommen die väterlichen Haplotypen 15.1.6 und 5.6 nachgewiesen wurden. In dieser Tabelle ist der Erbgang der SLA-Antigene im B-Locus bemerkenswert. Die Sau Nr. 171 ist heterozygot für die Kombination -/31-6 und die Sau Nr. 174 ist heterozygot für 6/31-6. In den Familien XV und XVII entspricht der Erbgang der allgemeinen Erwartung.

In der Familie XVI ist eine eindeutige Bestimmung der Antigenkombination 31-6 im B-Locus bei den Nachkommen Nr. 30, 34 und 35 nicht möglich. Das Auftreten der väterlichen Antigenkombination 31-3 ist bei diesen Ferkeln zweifelsfrei erwiesen. Im Gegensatz dazu sind die Antigene des B-Locus im zweiten Haplotyp nicht zu bestimmen. Da die Mutter heterozygote Merkmalsträgerin für die Antigene SLA 6 in einem und SLA 31-6 im anderen Haplotyp ist, kann man bei den Ferkeln Nr. 30, 34 und 35 nicht mit Bestimmtheit sagen, ob von der Mutter das SLA 6 aus dem ersten Haplotyp oder SLA 6 mit SLA 31 aus dem zweiten Haplotyp stammt. Die Schwierigkeit der Bestimmung des Haplotyps besteht darin, daß die Nachkommen Nr. 30, 34 und 35 aus dem väterlichen Erbgut das Antigen SLA 31 in der Kombination mit SLA 3 besitzen. Aus diesem Grunde wurde die Kombination SLA 31-6 in Klammern gesetzt.

Tabelle 8.6: Familienuntersuchung

Familie Nr.	Tier Nr.	SLA Haplotypen		
		Loci		
		A	C	B
XV	1 V	15/-	1/5	6/6
	171 M	20-7/13	2/-	-/31-6
	87 N	-/20-7	5/2	6/-
	89 N	-/20-7	5/2	6/-
	90 N	-/13	5/-	6/31-6
	91 N	-/13	5/-	6/31-6
	92 N	-/20-7	5/2	6/-
	93 N	15/13	1/-	6/31-6
	94 N	15/13	1/-	6/31-6
XVI	166 V	-/10	5/-	-/31-3
	174 M	13/13	-/-	6/31-6
	28 N	-/13	5/-	-/6
	29 N	-/13	5/-	-/6
	30 N	10/13	-/-	31-3/6(31-6)
	31 N	-/13	5/-	-/6
	34 N	10/13	-/-	31-3/6(31-6)
	35 N	10/13	-/-	31-3/6(31-6)
XVII	1 V	15/-	1/5	6/6
	174 M	13/13	-/-	6/31-6
	78 N	15/13	1/-	6/31-6
	79 N	15/13	1/-	6/31-6
	80 N	15/13	1/-	6/6
	81 N	-/13	5/-	6/6
	82 N	15/13	1/-	6/31-6
	83 N	15/13	1/-	6/6
	84 N	-/13	5/-	6/6
	85 N	15/13	1/-	6/31-6
	86 N	-/13	5/-	6/6

V = Vatertier M = Muttertier N = Nachkomme

In Tabelle 8.7 sind drei Familien dargestellt. Die SLA-Haplotypen sind erwartungsgemäß normal verteilt. Aus der Tabelle geht besonders hervor, daß die Antigene SLA 3 und SLA 6 des B-Locus sowohl allein als auch in den Kombinationen SLA 31-3 und 31-6 auftreten.

In der Familie XVIII wurde beim männlichen Nachkommen Nr. 20 eine irreguläre Vererbung im B-Locus beobachtet. Die aufgetretene SLA-Kombination 31-6 ist genetisch determiniert. Der Nachweis des Erbgangs dieser Antigenkombination wurde in den Familien XIX und XX erbracht. Der irreguläre Erbgang des Ebers Nr. 20 beruht auf der Tatsache, daß sein Vater, der Eber Nr. 166, Merkmalsträger für die Antigenkombination SLA 31-3 im B-Locus ist und bei der Mutter, Nr. 169, in weiteren Würfen eine Homozygotie für SLA 6 nachgewiesen wurde. In der Diskussion wird der Versuch unternommen, die Ursachen der Irregularität im Erbgang zu erklären.

Die Homozygotie im A-Locus in der Familie XX bei den Ferkeln Nr. 134, 136, 138, 140 und 141 ergibt sich aus der Tatsache, daß aus dem mütterlichen Erbgut der Haplotyp 13.3 und aus dem väterlichen Erbgut 13.31-6 weitergegeben wurden.

Tabelle 8.7: Familienuntersuchung

Familie Nr.	Tier Nr.	SLA Haplotypen		
		Loci		
		A	C	B
XVIII	166 V	-/10	5/-	-/31-3
	169 M	13/15	-/1	6/6
	17 N	-/15	5/1	-/6
	18 N	-/13	5/-	-/6
	19 N	-/13	5/-	-/6
	20 N	-/13	5/-	-/31-6
	21 N	-/13	5/-	-/6
XIX	20 V	-/13	5/-	-/31-6
	22 M	-/-	-/12	-/-
	126 N	13/-	-/12	31-6/-
	127 N	13/-	-/-	31-6/-
	128 N	-/-	5/-	-/-
	129 N	-/-	5/12	-/-
XX	20 V	-/13	5/-	-/31-6
	5 M	-/13	-/-	-/3
	134 N	13/13	-/-	31-6/3
	136 N	13/13	-/-	31-6/3
	137 N	13/-	-/-	31-6/-
	138 N	13/13	-/-	31-6/3
	139 N	-/13	5/-	-/3
	140 N	13/13	-/-	31-6/3
	141 N	13/13	-/-	31-6/3

V = Vatertier M = Muttertier N = Nachkomme

Bei den Ferkeln Nr. 65, 66 und 67 in der Familie XXI (Tabelle 8.8) konnte ein direkter serologischer Nachweis des Antigens SLA 31 im B-Locus nicht geführt werden. Das Antigen SLA 10 aus dem A-Locus und das Antigen SLA 3 aus dem B-Locus aus dem väterlichen Erbgut ist bei diesen Tieren nachgewiesen worden. Dies gibt Anlaß zur Annahme, daß der, auch wie in anderen Familien vollständige, Haplotyp des Vaters Nr. 166 mit der Antigenkombination 31-3 aus dem B-Locus an diese drei Tiere weitergegeben wurde. Weitere Überprüfungen über Nachkommen der drei Tiere waren nicht möglich.

In den Familien XXII und XXIII (Tabelle 8.8 und 8.9) stammt das Antigen SLA 9 im C-Locus über die Mutter des Ebers Nr. 2 aus dem Göttinger Miniaturschwein. Der Erbgang der Haplotypen in beiden Familien entspricht der Erwartung.

Tabelle 8.8: Familienuntersuchung

Familie Nr.	Tier Nr.	SLA Haplotypen		
		Loci		
		A	C	B
XXI	166 V	-/10	5/-	-/31-3
	169 M	13/15	-/1	6/6
	59 N	-/13	5/-	-/6
	60 N	-/13	5/-	-/6
	61 N	-/15	5/1	-/6
	62 N	-/15	5/1	-/6
	63 N	-/13	5/-	-/6
	64 N	-/13	5/-	-/6
	65 N	10/15	-/1	31-3/6
	66 N	10/15	-/1	31-3/6
	67 N	10/13	-/-	31-3/6
XXII	2 V	-/-	-/9	-/6
	169 M	13/15	-/1	6/6
	103 N	-/15	9/1	6/6
	104 N	-/13	-/-	-/6
	105 N	-/13	9/-	6/6
	106 N	-/15	-/1	-/6
	108 N	-/15	-/1	-/6
	109 N	-/15	-/1	-/6
	110 N	-/15	-/1	-/6
	111 N	-/13	-/-	-/6

V = Vatertier M = Muttertier N = Nachkomme

Tabelle 8.9: Familienuntersuchung

Familie Nr.	Tier Nr.	SLA Haplotypen		
		Loci		
		A	C	B
XXIII	2 V	-/-	-/9	-/6
	170 M	-/15	-/1	-/6
	96 N	-/15	-/1	-/6
	97 N	-/15	9/1	6/6
	98 N	-/15	9/1	6/6
	99 N	-/-	9/-	6/-
	101 N	-/-	9/-	6/-
	102 N	-/-	9/-	6/-

V = Vatertier M = Muttertier N = Nachkomme

4.3. Antikörper in Seren von Miniaturschweinen nach Immunisierung mit Vollblut

Zur Gewinnung von Antilymphozytenserum wurden 15 Miniaturschweine durch intradermale Injektionen mit Vollblut immunisiert.

Bei 15 Miniaturschweinen wurden nach der Immunisierung mit Vollblut gegen Lymphozytenantigene gerichtete Antikörper nachgewiesen. Die Titer der Immunsereen lagen bei der Prüfung gegenüber den Lymphozyten der Spendertiere im Bereich von 1:4 bis 1:128

Bei 13 Tieren wurden keine antierythrozytären Antikörper gefunden. Bei zwei Tieren gelang der Nachweis von antierythrozytären Antikörpern der Spezifitäten Anti-Ea und Anti-Ej mit einem Titer von 1:2 bis 1:8.

4.3.1. Serologische Klassifizierung der Antilymphozytenserum und ihre Fraktionierung durch Absorption

Die durch Immunisierung gewonnenen Antilymphozytenserum wurden in den Familien der Miniaturschweine geprüft und mit den bereits in ihrer Spezifität definierten Seren aus Dänemark und aus der Tschechoslowakei verglichen.

Zwölf verschiedene Lymphozytenantigene konnten identifiziert werden:

SLA 1, 2, 3, 6, 7, 9, 10, 12, 13, 15, 20, und 31.

Mit dem Blut von Minipig (MP) 175, Merkmalsträger für die Haplotypen 13.6/12, wurde das MP 22, bei dem nur das Antigen SLA 12 nachweisbar war, immunisiert. Wie erwartet, wurden Antikörper gegen die Spezifitäten SLA 6 und 13 gebildet. Das ALS zeigte vor der Absorption eine hohe Übereinstimmung mit den Referenzseren der Spezifität SLA 6. Durch Absorption mit Lymphozyten von Miniaturschweinen, die Merkmalsträger für das Antigen SLA 6 waren, zeigte sich bei diesem Serum eine deutliche Fraktionierung in unterschiedliche Antikörperpopulationen. Das absorbierte Serum zeigte Reaktionen gegen die Lymphozyten der Merkmalsträger für das Antigen SLA 13 und stimmte mit dem Referenzserum der Spezifität SLA 13 überein. Der Antikörpertiter nach der Absorption war 1:4.

Ein weiteres Serum mit Antikörper-Spezifität SLA 6 wurde durch Immunisierung des Minipigs 47, bei dem man nur einen Haplotyp 10.3 nachweisen konnte, mit dem Blut von MP 56 (Haplotypen 15.1.6/13.6) gewonnen. Dieses Serum enthielt zusätzlich die Antikörper-Spezifitäten Anti-SLA 15 und 1 mit einem Titer 1:8. Nach Absorption des ALS mit Tieren, die Merkmalsträger für die Spezifität SLA 6 waren, reagierte das absorbierte Serum mit Lymphozyten von Merkmalsträgern für die Antigene SLA 15 und 1 mit einem Antikörpertiter 1:4.

Nach einer Immunisierung des Minipigs 96 (Haplotyp 15.1.6) durch eine intradermale Injektion von Vollblut des Minipigs 102 (Haplotyp 9.6) wurde ein Serum mit der Antikörperspezifität Anti-SLA 9 mit einem Titer 1:64 gewonnen. Dieses ALS zeigte ein identisches Reaktionsmuster mit zwei in verschiedenen Ländern unabhängig voneinander gewonnenen Referenzseren der Spezifität Anti-SLA 9. Die Tatsache, daß dieses ALS außer den für SLA 9 spezifischen Reaktionen auch noch mit Lymphozyten von SLA 9 negativen Tieren reagierte, war ein Hinweis dafür, daß hier mindestens eine weitere noch unbekannte Antikörperpopulation enthalten war. Die Spezifität dieser Antikörperpopulation konnte durch die verschiedenen Referenzseren nicht identifiziert werden.

Mit zwei der gewonnenen ALS konnten die Lymphozytenantigene SLA 10 und SLA 3 erfaßt werden.

Durch eine Immunisierung von MP 171 (Haplotypen 20-7.2/13.31-6) mit dem Blut von MP 38 (Haplotypen 10.31-3/13.31-6) wurde ein ALS gewonnen, das mit SLA 3 und SLA 10 Merkmalsträgern reagierte. Der Antikörpertiter gegenüber SLA 10 Merkmalsträgern war 1:128 und gegenüber SLA 3 Merkmalsträgern 1:64. Gegenüber den Referenzseren dieser beiden Spezifitäten bestand volle Übereinstimmung.

Das MP 24 (Haplotyp SLA 12) wurde als Donor zur Immunisierung von drei Sauen, die Nichtmerkmalsträger für SLA 12 waren, eingesetzt. Bei allen diesen Tieren erfolgte die Bildung von Anti-SLA 12 mit Titern zwischen 1:16 und 1:128.

Bei der Immunisierung des Minipigs 8 (Haplotyp 15.1.6/13.6) mit dem Blut des Minipigs 173 (Haplotyp 13.6/12) wurde ein ALS der Spezifität Anti-SLA 12 mit einem Antikörpertiter 1:16 gewonnen. Nach Absorptionen dieses Serums mit Tieren verschiedener Haplotypen wurde festgestellt, daß es sich um ein polyvalentes Serum handelte, aus dem dann durch Absorption ein Anti-SLA 12 mit einem Titer 1:8 gewonnen wurde.

Ein ALS, das das Antigen SLA 13 markierte, wurde durch Immunisierung von MP 14 (Haplotypen 15.1.6/12) mit dem Blut von MP 173 (Haplotypen 13.6/12) gewonnen. Durch die Inkompatibilität im Blutgruppensystem A bei MP 173 und MP 14 kam es bei MP 14 zu einer Sensibilisierung gegenüber der Blutgruppe A. Im Serum von MP 14 wurden sowohl im Immunhämolysetest als auch im Zytotoxizitätstest Anti-A nachgewiesen (Titer 1:8). Das an Erythrozyten vorkommende A-Antigen des Schweines wurde von SIMON und HRUBAN (1972) auch an Schweinelymphozyten nachgewiesen. Durch Absorption mit Speichel eines Menschen mit der Sekretoreigenschaft A konnte das Anti-A entfernt werden. Nach dieser Absorption war das Serum für SLA 13 monovalent. Das Reaktionsmuster stimmte mit dem Muster des Referenzserums SLA 13 überein.

Mit dem Blut von MP 171 (Haplotypen 20-7.2/13.31-6) wurde das MP 173 (Haplotypen 13.6/12) immunisiert. Wie erwartet, wurden Antikörper gegen Lymphozytenantigene SLA 20-7, 2 und 31 gebildet. Der Antikörpertiter gegen den Donor war 1:8.

Da die Antigenspezifitäten SLA 20, 7 und 2 bei dieser Population immer gemeinsam vorhanden waren, läßt sich nicht entscheiden, ob diese Antikörper gegen die Lymphozytenantigene SLA 20, 7 oder 2 gerichtet sind. Referenzseren für die einzelnen Antigene standen nicht zur Verfügung. Nach Absorption dieses ALS mit Lymphozyten von Miniaturschweinen, die Merkmalsträger für das Antigen SLA 31, aber negativ für 20-7.2 waren, zeigte das absorbierte ALS keine Reaktionen mehr mit Tieren, die Merkmalsträger für diese Spezifität waren. Der Antikörpertiter des absorbierten Serums gegenüber Lymphozyten der Spezifitäten 20-7 und 2 lag bei 1:2. Das Reaktionsmuster stimmte mit den Referenzseren mit diesem Komplex SLA 20-7.2 überein.

Ein weiteres ALS, das Antikörper gegen Lymphozytenantigene SLA 20-7 und 2 enthielt, konnte man durch die Immunisierung von MP 38 (Haplotypen 10.31-3/13.31-6) mit dem Blut des gleichen Donors MP 171, gewinnen. Dieses ALS, das zehn Tage nach der ersten Immunisierung entnommen wurde, hatte einen Antikörpertiter gegen die Donorlymphozyten von 1:16. Eine Woche später war der Antikörpertiter auf 1:128 gestiegen. Durch die Inkompatibilität im erythrozytären Blutgruppensystem E bei MP 171 und MP 38 wurden in diesem Serum Antikörper gegen den Blutgruppenfaktor Ej (Titer gegenüber Erythrozyten 1:2) gebildet. Dieser Blutgruppenfaktor ist nicht nur an der Zellmembran von Erythrozyten sondern auch an der Zellmembran der Lymphozyten nachweisbar. Durch gezielte Absorption konnte ein ALS gewonnen werden, das in seiner Spezifität SLA 20-7.2 mit korrespondierenden Referenzseren übereinstimmte.

Ein ALS, das durch eine Immunisierung mit Vollblut von MP 169 (Haplotypen 13.6/15.1.6) bei Minipig 174 (Haplotypen 13.6/13.31-6) gewonnen wurde, enthielt nur Antikörper gegen das erythrozytäre Blutgruppenantigen Ea (Titer gegenüber Erythrozyten 1:8). Das Antigen Ea ist sowohl auf Erythrozyten als auch auf Lymphozyten nachweisbar (SIMON und HOJNY, 1970; VAIMAN, 1987). Durch Absorption mit Erythrozyten eines Ea Merkmalsträgers, der SLA 15.1 negativ war, konnten die lymphozytotoxischen und antierythrozytären Antikörper entfernt werden.

5. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Wertvolle Hinweise zum Polymorphismus des Haupthistokompatibilitätssystems beim Schwein (SLA-System) und zum Erbgang der verschiedenen Lymphozytenantigene erhält man durch Familienuntersuchungen.

Ein Nachweis geschlossen vererbter Lymphozytenantigenkombinationen oder Haplotypen läßt sich mit Hilfe gezielter Paarungen und einer serogenetischen Untersuchung der Nachkommen aus diesen Paarungen erbringen.

Die SLA Klasse I-Antigene vom Schwein werden nach den bisher vorliegenden Untersuchungen von drei Loci, SLA-A, SLA-C und SLA-B, kontrolliert. Jeder Locus enthält 9-12 Allele und somit wären über eintausend Antigenkombinationen möglich. Es wurden bei 10 verschiedenen Schweinerassen jedoch nur 62 Haplotypen gefunden. Zwischen bestimmten SLA-Merkmalen bestehen signifikante Korrelationen. Einzelne Antigene treten häufiger miteinander auf als andere. Ein Grund dafür könnte das hohe Kopplungsungleichgewicht der am häufigsten anzutreffenden Haplotypen sein (VAIMAN, 1987).

Bei den untersuchten Miniaturschweinen wurden zum Teil Haplotypen nachgewiesen, die auch bei der Large White-Rasse und den Landrassen vorkommen. Die Miniaturschweine der von uns untersuchten Population waren Kreuzungen mehrerer Rassen und deshalb war es nicht überraschend bei diesen Tieren noch zusätzlich fünf bisher unbekannte Haplotypen zu ermitteln.

Die Spezifitäten SLA 15 und 1, die bei den Hausschweinen in Kombination mit SLA 18 vorkommen, waren bei den Miniaturschweinen mit SLA 6 kombiniert, einem Haplotyp, der bis jetzt bei anderen Schweinerassen noch nicht beobachtet wurde.

Zum Nachweis der Lymphozytenantigene der Klasse I beim Miniaturschwein wurden ALS eingesetzt, die durch gezielte intradermale Alloimmunisierung bei Miniaturschweinen mit Vollblut anderer Miniaturschweine gewonnen waren.

Im Vergleich zu den von anderen Arbeitsgruppen empfohlenen Immunisierungsmethoden durch Hauttransplantation oder intramuskuläre Immunisierung mit isolierten Lymphozyten, hat die intradermale Applikationsform Vorteile. Durch die Verwendung intakter Lymphozyten im Frischblut kommt es bei der Immunantwort zu einer optimalen Präsentation der Lymphozytenantigene und damit zu einer schnell eintretenden Antikörperbildung. Damit kommt es nicht nur zu einer Verkürzung der Immunisierungszeit sondern auch zum raschen Titeranstieg bei begrenzter ALS-Spezifität.

Beim vergleichenden Studium der mit den beim Hausschwein gewonnenen Referenzseren erhaltenen Reaktionen wurden bei den durch Immunisierung gewonnenen Antilymphozytenseren Reaktionsmuster festgestellt, die 12 verschiedene Lymphozytenantigene markieren. Bei diesen Lymphozytenantigenen handelt es sich demnach um Spezifitäten, die sowohl beim Miniaturschwein als auch beim Hausschwein nachweisbar sind.

Zu Familienuntersuchungen standen 23 Familien mit 145 Nachkommen zur Verfügung. Die serologischen Untersuchungen ergaben, daß in dieser Miniaturschweinpopulation 13 verschiedene Lymphozytenantigene vorhanden waren.

In der uns zur Verfügung stehenden Miniaturschweinpopulation wurden einige SLA-Spezifitäten wie z.B. SLA 4, 8, 11, 14, 16, 17, 18, 19 und 24, die beim Hausschwein vorkommen, nicht nachgewiesen. Ursachen dafür könnten der begrenzte Genpool und der hohe Verwandtschaftsgrad innerhalb untersuchter Tiere sein.

Andererseits wurden jedoch beim Miniaturschwein SLA-Haplotypen festgestellt, die bisher beim Hausschwein nicht beobachtet wurden. Das spricht dafür, daß auch beim Miniaturschwein ein großer SLA-Polymorphismus vorliegt.

SLA 20-7, SLA 31-3 und SLA 31-6 wurden als Antigenkombinationen in den Loci A und B geschlossen vererbt. Nach RENARD et al. (1982a) liegen die Gene für SLA 20 und SLA 7 auf dem Chromosom 7 beim Schwein so nahe beieinander, daß SLA 7 nur mit SLA 20 auftritt.

Bei der Large White-Rasse und der Französischen Landrasse liegen die Gene für SLA 3 und SLA 6 (Tabelle 1) direkt nebeneinander und man kann davon ausgehen, daß die Gene für SLA 3 und 6 aus dem B-Locus bei den Miniaturschweinen ebenso angeordnet sind. SLA 3 und SLA 6 werden jedoch unabhängig voneinander vererbt. Nach RENARD et al. (1986) gehört das Lymphozytenantigen SLA 31 ebenfalls zum B-Locus.

Bei unseren Miniaturschweinen wurde das SLA 31 ausschließlich in Kombination mit SLA 3 oder SLA 6 als SLA 31-3 oder SLA 31-6 beobachtet. Das SLA 31 ist bei den von uns untersuchten Miniaturschweinen niemals allein aufgetreten, ein Hinweis dafür, daß sich das Gen für SLA 31 in unmittelbarer Nähe der Gene für SLA 3 und SLA 6 befindet.

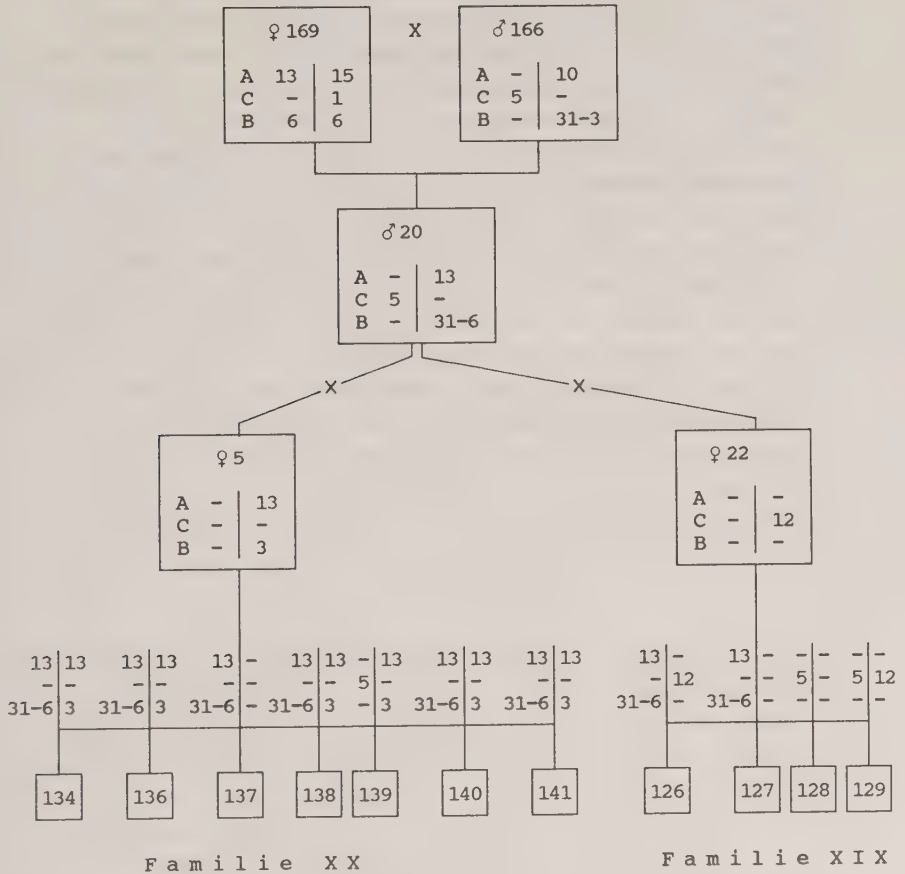
Familienuntersuchungen in der Miniaturschweinpopulation lassen nicht ausschließen, daß bei den Miniaturschweinen noch unbekannte Lymphozytenantigene vorhanden sind.

Dabei muß in Betracht gezogen werden, daß die uns zur Verfügung stehenden Miniaturschweine Kreuzungsprodukte vieler verschiedener Rassen sind, deren Lymphozytenantigenspektrum noch weitgehend unbekannt ist.

Ein weiterer Grund für die Annahme noch unbekannter Lymphozytenantigene ist, daß der eingesetzte Testseriensatz sicher nicht alle SLA-Antigene erfaßt und die SLA negativen Miniaturschweine daher auch Merkmalsträger nicht nachgewiesener bzw. noch nicht nachweisbarer Lymphozytenantigene sein könnten. Durch gezielte Immunisierungen der Miniaturschweine mit identischen SLA-Spezifitäten könnte versucht werden, Antikörper zum Nachweis von Lymphozytenantigenen unbekannter Spezifität zu gewinnen.

Die genetische Segregation aller in der vorliegenden Arbeit bei Miniaturschweinen beschriebenen Lymphozytenantigene innerhalb der Familien entsprach der Erwartung.

Nur bei dem Eber Nr. 20 aus der Familie XIII wurde im B-Locus eine irreguläre Vererbung der Antigenkombination 31-6, die der Eber an seine Nachkommen auch vererbt hatte, beobachtet. Absolut auszuschließen ist in diesem Abstammungsfall, daß noch weitere Eber für die Vaterschaft in Betracht kommen.



Zur Erklärung dieses irregulären Erbganges bieten sich folgende Möglichkeiten an:

1. Während der Phase der Reduktion kam es beim Eber Nr. 166 im B-Locus möglicherweise zu einem Chromosomenbruch. Dabei wurde das SLA 31 aus dem 2. Haplotyp des Ebers mit dem 1. Haplotyp in einer Geschlechtszelle gemeinsam reduziert. Nach der Befruchtung der Eizelle mit dieser Spermienzelle kam es zu einer Anlagerung des SLA 31 an den homologen B-Locus Haplotypabschnitt 6 der Mutter. Der neue Genotyp, 5/13.31-6, des Ebers Nr. 20 wurde in zwei Familien bei 11 Ferkeln regulär weitervererbt.
2. Wenn man davon ausgeht, daß das Lymphozytenantigen SLA 31 nicht vom Chromosom 7 kontrolliert wird, wäre der Erbgang der Haplotypen des Ebers Nr. 20 nicht als irregulär anzusehen. Allerdings spricht die Tatsache dagegen, daß das Antigen SLA 31 bei 160 Miniaturschweinen nie allein sondern immer in Kombination mit SLA 3 oder SLA 6 beobachtet wurde.

6. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden im Lymphozytotoxizitätstest mit 148 Antilymphozytenseren (ALS), die 25 verschiedene Lymphozytenantigene erfaßten, insgesamt 160 Miniaturschweine auf ihre Lymphozytenantigene untersucht.

Für die Familienuntersuchungen standen 23 vollständige Familien mit 145 Nachkommen zur Verfügung.

Zum Nachweis von Lymphozytenantigenen der Klasse I wurden ALS, die durch gezielte intradermale Immunisierungen mit Vollblut bei Miniaturschweinen oder intramuskuläre Immunisierungen bzw. Hauttransplantationen beim Hausschwein gewonnen waren, eingesetzt.

Die intradermale Immunisierung bei Miniaturschweinen erwies sich bezüglich der Immunantwort und Bildung begrenzter ALS-Spezifitäten im Vergleich zu früheren Erfahrungen mit Hauttransplantationen und intramuskulären Immunisierungen beim Hausschwein im Institut für Blutgruppenforschung und Immunbiologie in Grub, als sehr vorteilhaft. Mit dieser Technik gelang die Gewinnung von ALS, die gegen 12 verschiedene Lymphozytenantigene gerichtet waren.

Serogenetisch wurden in der zur Verfügung stehenden Miniaturschweinpopulation 13 verschiedene Lymphozytenantigene nachgewiesen. Im einzelnen handelte es sich um die SLA-Antigene 1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 12, 13, 15, 20 und 31.

Nach Loci geordnet:

A-Locus	C-Locus	B-Locus
7,10,13,15,20	1,2,5,9,12	3,6,31

Bei den untersuchten Miniaturschweinen wurden die SLA-Haplotypen 5, 5.6, 13.3, 13.6 und 20-7.2 nachgewiesen, die auch beim Hausschwein vorkommen.

Darüber hinaus wurden neue Haplotypen ermittelt, die bisher beim Hausschwein nicht beobachtet wurden. Es handelt sich um die Haplotypen 15.1.6, 10.3, 9.6, 12, 13.31-6 und 10.31-3.

Das Lymphozytenantigen SLA 31 kam in der Miniaturschweinpopulation nie allein vor, sondern immer in Kombination mit SLA 3 oder SLA 6.

Diese Antigenkombinationen SLA 31-3 und SLA 31-6 im B-Locus des SLA-Systems wurden bisher bei anderen Schweinerassen noch nicht beschrieben.

Die Tatsache, daß SLA 31 in unserer Miniaturschweinpopulation im B-Locus regelmäßig mit SLA 3 oder SLA 6 vorkommt, spricht dafür, daß das Gen für SLA 31 auf dem Chromosom 7 des Schweines in unmittelbarer Nähe der Gene für SLA 3 und SLA 6 lokalisiert sein muß.

Der genetische Erbgang aller in der vorliegenden Arbeit bei den Miniaturschweinfamilien beschriebenen Lymphozytenantigenen entsprach der Erwartung.

Eine Ausnahme bildete der aus der Familie XIII stammende Eber Nr. 20. Bei diesem Eber wurde im B-Locus eine irreguläre Vererbung der Antigenkombination 31-6 beobachtet. Der veränderte Haplotyp wurde nach gezielter Anpaarung dieses Ebers mit zwei verschiedenen Sauen mit insgesamt 11 Nachkommen bei acht Tieren weitervererbt.

Dieser Vererbungsmodus wird diskutiert.

7. SUMMARY

Immunogenetic documentation of the SLA-antigens in the miniature pig.

160 miniature pigs were typed for lymphocyte antigens. 148 reagents employed identified 25 internationally recognized lymphocyte antigens.

Lymphocyte typing was performed in 23 complete pig families with 145 offsprings.

Anti-lymphocyte reagents recognizing class I antigens were produced through whole-blood intradermal immunizations in the miniature pig population or through skin grafting in other domestic pig breeds.

The method of intradermal immunizations proved to be very successful. The reagents thus produced contained usually few antibody populations with adequate high titers. Reagents produced by means of this method recognized 12 different lymphocyte antigens. Earlier produced reagents through intramuscular immunizations had low titers or proved polyspecific. Reagents obtained after skin grafting are usually complex with very high titers, and hence difficult to handle in absorption studies.

In the miniature pig population under study the following SLA-antigens were defined 1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 12, 13, 15, 20, and 31.

These class I antigens belong to 3 loci:

A-locus	C-locus	B-locus
7,10,13,15,20	1,2,5,9,12	3,6,31

In the miniature pig population, apart from haplotypes present in other pig breeds such as 5, 5.6, 13.3, 13.6 und 20-7.2, new haplotypes were observed. These are 15.1.6, 10.3, 9.6, 12, 13.31-6 and 10.31-3.

The antigen SLA 31 was never observed to occur alone in the miniature pig. It was always found to be combined with SLA 3 or SLA 6.

Such an occurrence has not been reported so far in other breeds.

The very fact that SLA 31 occurs in connection with SLA 3 or SLA 6 suggests the location of SLA 31 in the very proximity of genes controlling SLA 3 and SLA 6.

The identified lymphocyte antigens in the miniature pig families segregated in accordance with the expected genetic distribution.

An irregularity in inheritance was observed in one family. The male progeny No. 20 in Family XIII inherited the B-locus associated antigens SLA 31-6 despite the fact, that in neither of the parents, these antigens were present in one haplotype.

The modus of this inheritance is being discussed.

8. LITERATURVERZEICHNIS

- BINNS, R.M. (1967)
Bone marrow and lymphoid cell injection of the pig
foetus resulting in transplantation tolerance or
immunity and immunoglobulin production
Nature 214, 179-181
- BINNS, R.M. (1982)
Organisation of the lymphoreticular system and
lymphocyte markers in the pig
Vet. Immunol. Immunopathol. 3, 95-146
- BOCKHORN, H. (1981)
Die allogene Lebertransplantation
I. Morphologische und funktionelle Veränderung in
experimentellen Untersuchungen beim Schwein
Res. Exp. Med. 178, 79-101
- BONO, D. (1974)
Effects of cytotoxic sera on endothelium in vitro
Nature, 252, 83-84
- BRÄUNER NIELSEN, B., KRISTENSEN, B., PHILIPSEN, M. (1985)
A new case of blood cell chimerism in pigs
Anim. Blood Grps. biochem. Genet. 16, 235-237
- BURRONE, O.H., MILSTEIN, C. (1982)
Control of HLA-A, B, C synthesis and expression in
interferon treated cells
EMBO Journal 1, 345-349

BUSCHMANN, H. (1980)

A selection experiment on antibody-forming capacity
to DNP-hapten in pigs

Anim. Blood Grps. biochem. Genet. 11, 4 (Suppl.1)

BUSCHMANN, H. (1982)

Development of an immunocompetence profile for pigs
as a basis for future selection on disease resistance
2nd World Congress Genetics Applied to Livestock
Production, Madrid, Spain, 7, 351-356

BUSCHMANN, H., JUNGE, V., KRÄUSSLICH, H.,

RADZIKOWSKI, A. (1974)

A study of the immune response to sheep erythrocytes
in several breeds of swine

Med. Microbiol. Immunol. 159, 179-190

BUSCHMANN, H., KRÄUSSLICH, H., HERRMANN, H., MEYER, J.,

KLEINSCHMIDT, A. (1985)

Quantitative immunological parameters in pigs-expe-
riences with the evaluation of an immunocompetence
profile

Z. Tierz. Züchtungsbiol. 102, 189-199

BUSCHMANN, H., RADZKOWSKI, A., KRÄUSSLICH, H., SCHMID, D.O.,

CWIK, S. (1975)

Untersuchungen über die Immunantwort gegenüber DNP-
Hapten in mehreren Schweinerassen

Zbl. Vet. Med. B 22, 155-161

BØYUM, A. (1974)

Separation of blood leucocytes, granulocytes and
lymphocytes

Tissue Antigens 4, 269-274

- CHARDON, P., RENARD, C., KIRSZENBAUM, M., GEFFORTIN, C.,
COHEN, D., VAIMAN, M. (1985)
Molecular genetic analyses of the major
histocompatibility complex in pig families and
recombinants
J. Immunogenet. 12, 139-149
- CHARDON, P., RENARD, C., VAIMAN, M. (1981)
Characterization of class II histocompatibility
antigens in pigs
Anim. Blood Grps. biochem. Genet. 12, 59-65
- CHARDON, P., VAIMAN, M., KIRSZENBAUM, M., GEFFROTIN, C.,
RENARD, C., COHEN, D. (1985)
Restriction fragment length polymorphism of the
major histocompatibility complex in pig
Immunogenetics 21, 161-171
- CHARDON, P., VAIMAN, M., RENARD, C., ARNOUX, B. (1977)
Presence of soluble SLA histocompatibility antigen
in pig plasma
Anim. Blood Grps. biochem. Genet. 8, 139-148
- CHARDON, P., VAIMAN, M., RENARD, C., ARNOUX, B. (1978)
Pig histocompatibility antigens and beta-2-
microglobulin
Transplantation 26, 107-112
- CHRISTENSEN, K., KAUFMANN, U., AVERY, B. (1985)
Chromosome mapping in domestic pigs (*Sus scrofa*):
MPI and NP located to chromosome 7
Hereditas 102, 231-235

- COLLINS, T., LAPIERRE, L.A., FIER, W., STROMINGER, J.L.,
POBER, J.S. (1986)
Recombinant human tumor necrosis factor increases
mRNA levels and surface expression of HLA-A, B
antigens in vascular endothelial cells and dermal
fibroblasts in vitro
Proc. Natl. Acad. Sciences, USA, 83, 446-450
- CWIK, S. (1977)
Über lösliche Lymphozytenantigene beim Schwein
Vet. med. Diss. LMU München
- CWIK, S., SCHMID, D.O. (1975)
Immunogenetic properties of SLA inhibitor
substances in serum of pigs
J. Immunogenet. 2, 27-30
- DAUSSET, J., SVEJGAARD, A. (1977)
HLA and disease
eds: Munksgaard, Copenhagen
- DAVIES, H.F.F.S., TAYLOR, J.E., WHITE, D.J.G.,
BINNS, R.M. (1978)
Major transplantation antigens of pig kidney and
liver. Comparisons between the whole organs and
their parenchymal constituents
Transplantation 25, 290-295
- ECHARD, G., YERLE, M., GELLIN, J., DALENS, M.,
GILLOIS, M. (1986)
Assignment of the major histocompatibility complex
to the p1.4->q1.2 region of chromosome 7 in the pig
(Sus scrofa domestica L.) by in situ hybridization
Cytogenet. Cell Genet. 41, 126-128

- EHRlich, R., LIFSHITZ, R., PESCOVITZ, M., RUDIKOFF, S.,
SINGER, D.S. (1987)
Tissue specific expression and structure of a
divergent member of a class I MHC gene family
J. Immunol. 139, 593-602
- FAULK, W.D., SANDERSON, A.R., TEMPLE, A. (1977)
Distribution of MHC antigens in human placental
chorionic villi
Transplant. Proc. 9, 1379-1384
- FÖRSTER, M. (1984)
Ein Beitrag zur Zytogenetik und Zellgenetik
mitotischer Chromosomen des Hausschweines
(*Sus scrofa domestica* L.)
Habil. Schrift TU-München
- FREDHOLM, M., KRISTENSEN, B. (1987)
Further evidence of segregation distortion in the
SLA system in Danish landrace pigs
Animal Genetics 18, 25-26 (Suppl.1)
- FRIES, R., DAVIES, W., HARBITZ, I., HAUGE, J.G.,
STRANZINGER, G. (1988)
The HAL-Locus resides on porcine chromosome 6
XXI. Intern. Conf. Animal Blood Groups Biochem.
Polymorph., 21
Turin, July 4-8
- GAUTSCHI, C., GAILLARD, C., SCHWANDER, B., LAZARY, S. (1987)
Studies on possible associations between the MHC and
reproduction traits in swine
Animal Genetics 18, 26-27 (Suppl.1)

- GAVORA, J.S., SPENCER, J.L. (1983)
Breeding for immune responsiveness and disease
resistance
Anim. Blood Grps. biochem. Genet. 14, 159-180
- GEFFROTIN, C., POPESCU, C.P., CRIBIU, E.P., BOSCHER, J.,
RENARD, C., CHARDON, P., VAIMAN, M. (1984)
Assignment of MHC in swine to chromosome 7 by in
situ hybridization and serological typing
Ann. Génét. 27, 213-219
- GILES, R.C., CAPRA, J.D. (1985)
Biochemistry of MHC class II molecules
Tissue Antigens 25, 57-68
- GLODEK, P., OLDIGS, B. (1981)
Das Göttinger Miniaturschwein
Schriftenreihe Versuchstierkunde, Verlag Paul Parey,
Berlin und Hamburg
- GREEN, I. (1974)
Genetic control of immune responses
Immunogenetics 1, 4-21
- GÖTZE, D. (1977)
The major histocompatibility system in man and
animals
Springer-Verlag, New York
- HOLTZ, W., KALLWEIT, E. (1981)
In: Das Göttinger Miniaturschwein
ed: Glodek, P. und Oldigs, B.
Schriftenreihe Versuchstierkunde, Verlag Paul Parey,
Berlin und Hamburg

- HRUBAN, V., HRADECKY, J., PAZDERA, J., SIMON, M.,
VESELSKY, L. (1978)
SLB, a new alloantigenic system of the pig
J. Immunogenetics 5, 173-178
- HRUBAN, V., SIMON, M., HRADECKY, J. (1972)
Alloantigens common in erythrocytes and leucocytes in
pigs
Anim. Blood Grps. biochem. Genet. 3, 157-161
- HRUBAN, V., SIMON, M., HRADECKY, J. (1974)
Histocompatibility studies in pigs from outbred and
semi-inbred families
Anim. Blood Grps. biochem. Genet. 5, 171-176
- HRUBAN, V., SIMON, M., HRADECKY, J., JILEK, F. (1976)
Linkage of the pig main histocompatibility complex
and the J blood group system
Tissue Antigens 7, 267-271
- IVANYI, P. (1977)
The major histocompatibility system of the pig
In: The major histocompatibility system of man and
animals
ed. Götze, D. Springer Verlag, Berlin
- KIRSZENBAUM, M., RENARD, C., GEFFORTIN, C., CHARDON, P.,
VAIMAN, M. (1985)
Evidence for mapping pigs C4 gene(s) within the pig
major histokompatibility complex (SLA)
Anim. Blood Grps. biochem. Genet. 16, 65-68

- KLAUDY, J., HRUBAN, V., HRADECKY, J., PAZDERA, J.,
PECH, V. (1981)
The presence of blood group and lymphocyte antigens
on porcine granulocytes
Anim. Blood Grps. biochem. Genet. 12, 67-74
- KRÄUSSLICH, H., BUSCHMANN, H., MEYER, J. (1981)
Zucht auf Krankheitsresistenz
Dtsch. tierärztl. Wschr. 88, 9-14
- KRISTENSEN, B. (1988)
Investigation of maternal MHC antibodies and
artificially immunized gilts
XXIst Intern. Conf. Animal Blood Grps. Biochem.
Polymorph., Turin
- KRISTENSEN, B., PHILIPSEN, M., LAZARY, S., RENARD, C.,
DE WECK, A.L. (1985)
The swine histokompatibility system SLA: Serological
studies in the common swiss and danish swine breeds
Anim. Blood Grps. biochem. Genet. 16, 109-124
- KRISTENSEN, B., WÄFLER, P., DE WECK, A.L. (1980)
Histokompatibility antigens (SLA) in swine. Possible
correlation between SLA haplotypes and performance
of piglets
Anim. Blood Grps. biochem. Genet. 11, 58 (Suppl.1)
- LAMPSON, L.A., FISCHER, C.A., WHELAN, J.P. (1983)
Striking paucity of HLA-ABC and beta-2-
microglobulin on human neuroblastoma cell lines
J. Immunol. 130, 2471-2478

LEIBOLD, W. (1987)

Use of immune competence as marker trait in animal breeding?

Animal Genetics 18, 85-86 (Suppl.1)

LEIGHT, G.S., KIRKMAN, R., RASMUSEN, B.A., ROSENBERG, S.A.

SACHS, D.H., TERRILL, R., WILLIAMS, G.M. (1978)

Transplantation in miniature swine. III: Effects of MSLA and A-O blood group matching on skin allograft survival

Tissue Antigens 12, 65-74

LEIGHT, G.S., SACHS, D.H., ROSENBERG, S.A. (1977)

Transplantation in miniature swine. II: In vitro parameters of histocompatibility in MSLA homozygous minipigs

Transplantation 23, 271-276

LEW, A.M. (1986)

Class I genes and molecules: An update

J. Immunol. 57, 3-18

LIE, W.R., ROTHSCHILD, M.F., WARNER, C.M. (1985)

Quantitative differences in GLO enzyme levels associated with the MHC of miniature swine

Anim. Blood Grps. biochem. Genet. 16, 243-248

LINDECKE, M.D. (1986)

Produktion von monoklonalen Antikörpern gegen Differenzierungsantigene von Schweinelymphozyten
Inaug. Diss. Vet. Med., LMU München

LUCKE, J.N., IMMELMAN, E.J., SYMES, M.O., HUNT, A.C. (1968)
Use of horse anti-pig leucocyte serum to suppress
the homograft reaction in pigs
Nature 217, 560

LUNDEHEIM, N. (1979)
Genetic analysis of respiratory diseases in pigs
Acta Agricult. 29, 209-215

LUNNEY, J.K., PESCOVITZ, M.D., SACHS, D.H. (1986)
The swine major histocompatibility complex:
Its structure and function
In: Swine in biomedical research 3, 1821-1836
ed. Tumbleson, M.E., New York and London

LUNNEY, J.K., SACHS, D.H. (1978)
Transplantation in miniature swine. IV: Chemical
characterization of MSLA and Ia-like antigens
J. Immunol. 120, 607-612

LUNNEY, J.K., SACHS, D.H. (1979)
Transplantation in miniature swine
V. Characterization of Ia antigens
J. Immunol. 122, 623-627

LUNNEY, J.K., SUN, D.C., PESCOVITZ, M.D., DAVIS, W.C.,
IVANOSKA, D. (1987)
SLA monoclonal antibodies
International Symp. Molec. Biol. Major Histocompati-
bility Complex Domestic Animal Species, Iowa State
University, Ames, USA, Oktober 23-24

- LUNNEY, J.K., VAN DER PUTTEN, D., PESCOVITZ, M.D. (1984)
MHC linked immune response gene control of humoral
and cellular responses to (T,G)-A-L and lysozyme in
miniature swine
Fed. Proc. 43, 1821
- MALLARD, B.A., WILKIE B.N. (1987)
Influence of the porcine major histocompatibility
genes on immune response
International Symp. Molec. Biol. Major Histocompati-
bility Complex Domestic Animal Species, Iowa State
University, Ames, USA, Oktober 23-24
- MARQUARDT, J. (1987)
Interferone
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 94, 219-221
- MEEKER, D.L., ROTHSCHILD, M.F., CHRISTIAN, L.L., WARNER,
C.M., HILL, H.T. (1987)
Genetic control of immune response to pseudorabies
and atrophic rhinitis vaccines: I. Heterosis,
general combining ability and relationship to growth
and backfat
J. Anim. Sci. 64, 407-413
- MEEKER, D.L., ROTHSCHILD, M.F., CHRISTIAN, L.L., WARNER,
C.M., HILL, H.T. (1987)
Genetic control of immune response to pseudorabies
and atrophic rhinitis vaccines: II: Comparison of
additive direct and maternal genetic effects
J. Anim. Sci. 64, 414-419

- METZGER, J.J., LUNNEY, J.K., SACHS, D.H. RUDIKOFF, S. (1982)
Transplantation in miniature swine. XII: N-terminal
sequences of class I histocompatibility antigens
(SLA) and β -2-microglobulin
J. Immunol. 129, 716-729
- NAKAMURO, K., TANIGAKI, N., PRESSMAN, D. (1973)
Multiple common properties of human beta-2-
microglobulin and the common portion fragment
derived from HL-A antigen molecules
Proc. Nat. Acad. Sci. 70, 2863-2865
- OTTO, F., SCHMID, D.O. (1970)
Lymphozytenisolierung aus dem Blut des Menschen und
der Tiere
Blut 27, 118-122
- PENNINGTON, L.R., FLYE, M.W., KIRKMAN, R.L.,
THISTLETHWAITE, J.R., WILLIAMS, G.M., SACHS, D.H.
(1981a)
Transplantation in miniature swine.
X. Evidence for non-SLA-linked immune response
gene(s) controlling rejection of SLA-matched kidney
allografts
Transplantation 32, 315-320
- PENNINGTON, L.R., LUNNEY, J.K., SACHS, D.H. (1981b)
Transplantation in miniature swine.
VIII. Recombination within the major
histocompatibility complex of miniature swine
Transplantation 31, 66-71

- PENNINGTON, L.R., SAKAMOTO, K., POPITZ-BERGEZ, F.A.,
PESCOVITZ, M.D., Mc DONOUGH, M.A., Mc VITTIE, T.J.,
GRESS, R.E., SACHS, D.H. (1988)
Bone marrow transplantation in miniature swine
I. Development of the model.
Transplantation 45, 21-26
- PESCOVITZ, M.D., POPITZ, F., SACHS, D.H., LUNNEY, J.K.
(1985)
Expression of Ia antigens on resting porcine T
cells: a marker of functional T cell subsets
Proc. 17th Miami Winter Symp., ICSU 2, 271-272
- PHILIPSEN, M., HRUBAN, V., HRADECKY, J. (1985)
Detection of a new non-MHC alloantigenic system
(SLD) in pigs
Anim. Blood Grps. biochem. Genet. 16, 175-182
- PHILIPSEN, M., KRISTENSEN, B. (1985)
Preliminary evidence of segregation distortion in
the SLA system
Anim. Blood Grps. biochem. Genet. 16, 125-133
- POPITZ-BERGEZ, F.A., SAKAMOTO, K., PENNINGTON, L.R.,
PESCOVITZ, M.D., McDONOUGH, M.A., MacVITTIE, T.J.,
GRESS, R.E., SACHS, D.H. (1988)
Bone marrow transplantation in miniature swine
Transplantation 45, 27-31
- RABIN, M., FRIES, R., SINGER, D., RUDDLE, F.H. (1985)
Assignment of the porcine major histocompatibility
complex to chromosome 7 by in situ hybridization
Cytogen. Cell Genet. 39, 206-209

RASMUSEN, B.A. (1982)

Linkage between genes at the H blood group locus and the loci for C and J blood groups in pigs
Anim. Blood Grps. biochem. Genet. 13, 285-289

RENARD, C., BOLET, G., DANDO, P., VAIMAN, M. (1985)

Relations d'un marqueur génétique, le complexe majeur d'histocompatibilité avec la prolificité des truies et la mortalité des porcelets
Journ. Rech. Porc. Fr. 17, 105-112

RENARD, C., GAUTSCHI, C., HRUBAN, V., KRISTENSEN, B.,

FREDHOLM, M., VAIMAN, M. (1986)
Proc. First International Swine Lymphocyte Antigen (SLA) Workshop, Helsinki

RENARD, C., KRISTENSEN, B., GAUTSCHI, C., HRUBAN, V.,

FREDHOLM, M., VAIMAN, M. (1988)
Joint report of the first international comparison test on swine lymphocyte alloantigens (SLA)
Animal Genetics 19, 63-72

RENARD, C., VAIMAN, M., CAPY, P., SELIER, P. (1982a)

SLA markers and characters of production in the pig
Proc. 2nd World Congress Genetics Applied Livestock Production, Madrid, 570-583

RENARD, C., VAIMAN, M., CHARDON, P. (1982b)

The pig histocompatibility system SLA: Serological study on a group of antigenic specificities
Anim. Blood Grps. biochem. Genet. 13, 161-177

ROTHSCHILD, M.F. (1987)

The role of the swine major histocompatibility complex in immune response and reproduction
Presented at the Ausschluß für genetisch-statistische Methoden in der Tierzucht,
Wolfenbüttel

ROTHSCHILD, M.F., CHEN, H.C., CHRISTIAN, L.L., LIE, W.R.,
VENIER, L., COOPER, M., BRIGGS, C., WARNER, C.M.
(1984)

Breed and swine lymphocyte antigen haplotype differences in agglutination titers following vaccination with B. bronchiseptica
J. Anim. Sci. 59, 643-649

ROTHSCHILD, M.F., RENARD, C., BOLET, G., DANDO, P.,
VAIMAN, M. (1986)

Effect of swine lymphocyte antigen haplotypes on birth and weaning weights in pigs
Animal Genetics 17, 267-272

ROTHSCHILD, M.F., RENARD, C., VAIMAN, M. (1987)

Effect of SLA haplotypes on birth and weaning weight and on deficit of homozygotes in Meishan pigs
Animal Genetics 18, 33-34 (Suppl.1)

ROTHSCHILD, M.F., ZIMMERMAN, D.R., JOHNSON, R.K., VENIER, L., WARNER, C.M. (1984)

SLA haplotype differences in lines of pigs which differ in ovulation rate
Anim. Blood grps. biochem. Genet. 15, 155-158

- RYTTMAN, H., THEBO, P., GUSTAVSSON, I. (1988)
Regional assignments of NP and MPI on chromosome 7
on pig, *Sus scrofa*
Animal Genetics 19, 197-200
- SACHS, D.H., GERMANA, S., EL-GAMIL, M., GUSTAFSSON, K.,
HIRSCH, F., PRATT, K. (1988)
Class II genes of miniature swine
Immunogenetics 28, 22-29
- SACHS, D.H., LEIGHT, G., CONE, J., SCHWARZ, S., STUART, L.,
ROSENBERG, S. (1976)
Transplantation in miniature swine. I: Fixation of
the major histocompatibility complex
Transplantation 22, 559-567
- SATZ, M., SINGER, D.S. (1984)
Effect of mouse interferon on the expression of the
porcine MHC gene introduced into mouse L-cells
J. Immunol. 132, 496-501
- SATZ, M.L., WANG, L.C., SINGER, D.S., RUDIKOFF, S. (1985)
Structure and expression of two porcine genomic
clones encoding class I MHC antigens
J. Immunol. 135, 2167-2175
- SCHAHMIRZADI, H. (1967)
Blutgruppenfaktoren beim Göttinger Zwergschwein
Inaug. Diss. Landwirtschaftl. Fakultät, Georg-
August-Universität, Göttingen
- SCHMID, D.O., BUSCHMANN, H.G. (1985)
Blutgruppen bei Tieren
Ferdinand Enke Verlag Stuttgart

- SCHMID, D.O., CWIK, S. (1972)
On leucocyte serology in pig and cattle
Anim. Blood Grps. biochem. Genet. 3, 11-12 (Suppl.1)
- SCHMID, D.O., CWIK, S. (1972)
Soluble leucocyte antigens in serum of pigs
Tissue Antigens 2, 255-261
- SCHMID, D.O., CWIK, S. (1973)
Über den Nachweis von Phaseolus-vulgaris-Rezeptoren
bei Lymphozyten und Granulozyten von Rind und
Schwein
Zbl. Vet. Med. B 20, 169-172
- SCHMID, D.O., CWIK, S., KRÄUSSLICH, H., MEYER, J., GRAF zu
DOHNA, R. (1978)
Über lymphozytotoxische Antikörper beim weiblichen
Zuchtschwein
Zbl. Vet. Med. B 25, 517-523
- SCHMID, D.O., OTTO, F. (1971)
Zur Serologie der Lymphozytenantigene beim Schwein
Zbl. Vet. Med. 18, 147-152
- SCHWARTZ, N.K., CONLEY, A.J., ROTHSCHILD, M.F., WARNER, C.M.
FORD, S.P. (1987)
Effect of SLA haplotype on rate of preimplantation
embryonic development in miniature swine
International Symp. Molec. Biol. Major Histocompati-
bility Complex Domestic Animal Species, Iowa State
University, Ames, USA, Oktober 23-24

- SIMON, M., HOJNY, J. (1970)
A study on lymphocyte antigens in pigs by means of
anti-erythrocyte reagents
Proc. XIIth European Conf. Anim. Blood Grps.,
Budapest, 369-374
- SIMON, M., HRUBAN, V. (1971)
Lymphocyte typing in pigs: evidence for antigen L1
Anim. Blood Grps. biochem. Genet. 2, 95-100
- SIMON, M., HRUBAN, V. (1972)
Cytotoxic action of pig anti-A erythrocyte
antibodies
Vox Sang. 13, 208-211
- SINGER, D.S., EHRLICH, R., GOLDING, H., SATZ, L., PARENT,
L., RUDIKOFF, S. (1987)
Structure and expression of class I MHC genes in the
miniature swine
International Symp. Molec. Biol. Major Histocompati-
bility Complex Domestic Animal Species, Iowa State
University, Ames, USA, Oktober 23-24
- SMITHIES, O., POULIK, M.D. (1972)
Initiation of protein synthesis at an unusual
position in an immunoglobulin gene?
Science 175, 187-189
- SNELL, G.D., DAUSSET, J., NATHENSON, S. (1976)
Histocompatibility
Academic Press, New York

SOUTHERN, E.M. (1975)

Detection of specific sequences among DNA fragments
separated by gel electrophoresis
J. Molec. Biol. 98, 503-517

STOLT, H., EDFORS-LILJA, I., ANDERSSON, L. (1988)

Analysis of the swine MHC (SLA) by use of human DNA
class II probes and class I alloantisera
XXI. Intern. Conf. Anim. Blood Grps. biochem.
Polymorph., Turin, 46

STRANZINGER, G.F. (1986)

Pers. Mitteilung

STRANZINGER, G.F. (1987)

Gene mapping and gene homologies in farm animals:
Techniques and present status of gene maps
Animal Genetics 18, 111-116 (Suppl.1)

TERASAKI, P.I., McCLELLAND, J.D. (1964)

Microdroplet assay of human serum cytotoxins
Nature 204, 998-1000

THORSBY, E. (1978)

Biological function of HLA
Tissue Antigens 11, 321-329

THORSBY, E., BRATLIE, A. (1970)

A rapid method for preparation of pure lymphocytes
suspensions
Histocompatibility Testing, Munksgaard Copenhagen,
655-656

- TIKHONOV, V.N., NIKITIN, S.V., GORELOV, I.G., TROSHINA, A.I., BOBOVICH, V.E., ASTAKHOVA, N.M. (1984)
Mapping of the loci of the G and H blood group systems on the chromosome 15 of domestic and wild pigs
Genetika 20, 662-671
- VAIMAN, M. (1979)
The major histocompatibility complex SLA of the pig
Anim. Blood Grps. biochem. Genet. 10, 125-126
- VAIMAN, M. (1985)
Serological features of the SLA complex additional aspects
Pig Blood Group Workshop, Liběchov, ČSSR
- VAIMAN, M. (1987)
MHC in farm animals
Animal Genetics 18, 7-10 (Suppl.1)
- VAIMAN, M. (1988)
Histocompatibility systems in pigs
In: Progr. Vet. Microbiol. Immun. 4, 108-133
Ed: Pandey, R.
(Karger, Basel)
- VAIMAN, M., BACOUR, F., VILLIERS, P.A., GARNIER, H. (1976)
The influence of the major histocompatibility complex on liver allograft survival in the pig
Transplantation 22, 402-404
- VAIMAN, M., CHARDON, P., COHEN, D. (1986)
DNA polymorphism in the major histocompatibility complex of man and various farm animals
Animal Genetics 17, 113-133

- VAIMAN, M., CHARDON, P., RENARD, C. (1979)
Genetic organization of the pig SLA-complex. Studies
on nine recombinants and biochemical and lysostrip
analysis
Immunogenetics 9, 353-361
- VAIMAN, M., FELLOUS, M., WIELS, J., RENARD, C., LECOINTRE,
J., DU MESNIL DU BUISSON, F., DAUSSET, J. (1978a)
Presence of SLA and Ia-like antigen on boar
spermatozoa
J. Immunogenetics 5, 135-142
- VAIMAN, M., GARNIER, H., KUNLIN, A., HAY, J.M., PARC, R.,
BACOUR, F., FAGNIEZ, P.H., VILLIERS, P.A., LECOINTRE,
J., BARA, M.F., NIZZA, P. (1972)
The SL-A histocompatibility system in the *Sus scrofa*
spezies
Transplantation 14, 541-550
- VAIMAN, M., HAAG, J., ARNOUX, A., NIZZA, P. (1973)
The histocompatibility complex SLA in the pig.
Possible recombination between the regions governing
MLR and serology respectively
Tissue Antigens 3, 204-211
- VAIMAN, M., HAUPTMANN, G., MAYER, S. (1978b)
Influence of the MHC in the pig (SLA) on serum
haemolytic complement levels
J. Immunogenetics 5, 59-65
- VAIMAN, M., METZGER, J.J., RENARD, C., VILA, J-P. (1978c)
Immune response gene(s) controlling the humoral
anti-lysozyme response (Ir-Lys) linked to the major
histocompatibility complex SL-A in the pig
Immunogenetics 9, 231-238

- VAIMAN, M., RENARD, C. (1980)
Deficit of piglets homozygous for the SLA histocompatibility complex in families
Anim. Blood Grps. biochem. Genet. 11, 57 (Suppl.1)
- VAIMAN, M., RENARD, C., BOURGEOUX, N., BOLET, G. (1985)
Research on relations between major histocompatibility SLA complex and various production traits in pig
Anim. Blood Grps. biochem. Genet. 16, 100-101 (Suppl.1)
- VAIMAN, M., RENARD, C., LAFAGE, P., AMETEAU, J., NIZZA, P. (1970)
Evidence for a histocompatibility system in swine (SL-A)
Transplantation 10, 155-164
- VAIMAN, M., RENARD, C., PONCEAU, M., LECOINTRE, J., VILLIERS, P.A. (1975)
Alloantigenes sous la dépendance de la région SL-A contrôlant la réaction lymphocytaire mixte chez le porc
C.r. hebd. Séanc. Acad. Sci., Paris 280, 2809-2812
- VIZA, D., SUGAR, J.R., BINNS, R.M. (1970)
Lymphocyte stimulation in pigs: Evidence for the existence of a single major histocompatibility locus PL-A
Nature 227, 949-950
- WHITE, D., BRADLEY, B., CALNE, R.Y., BINNS, R.M. (1973)
The relationship of the histocompatibility locus in the pig to allograft survival
Transplant. Proc. 5, 317-320

- WHITE, D., LUNNEY, J. (1979)
Transplantation in pigs
Transplant. Proc. 11, 1170-1173
- WARNER, C.M., MEEKER, D.L., ROTHSCCHILD, M.F. (1987)
Genetic control of immune responsiveness:
A review of its use as a tool for selection for
disease resistance
J. Anim. Sci. 64, 394-406
- WRENGER, M., THIELE, O.W., CWIK, S., SCHMID, D.O. (1982)
Chemical characterization of porcine blood serum
components with A and SLA activity
Anim. Blood Grps. biochem. Genet. 13, 239-244
- WU, M.C., SHIA, Y.C., LIN, M.S., WANG, T.L., STEWART, J.A.,
BEEVER, J.E., McLAREN, D.G., LEWIN, H.A.,
SCHOOK, L.B. (1988)
Serologically-defined lymphocyte alloantigens in
North American pigs
XXIst Intern. Conf. Animal Blood Grps. Biochem.
Polymorph., Turin
- ZIMMERMANN, K. (1987)
Einsatz von lymphozytotoxischen Seren primiparer und
multiparer Rinder zur Markierung des BoLA-Histokom-
patibilitätssystems
Inaug. Diss. Vet. Med., LMU München
- ZINKERNAGEL, R.M., DOHERTY, P.C. (1974)
Restriction of in vitro T cell mediated cytotoxicity
in lymphocytic choriomeningitis within a syngenic or
semi-allogenic system
Nature 248, 701-702

ZINKERNAGEL, R.M., DOHERTY, P.C. (1977)

Possible mechanisms of disease-susceptibility
association with major transplantation antigens
HLA and disease, Munksgaard, Copenhagen, 256-268

ZINKERNAGEL, R.M., DOHERTY, P.C. (1979)

MHC-restricted cytotoxic T cells: Studies on the
biological role of polymorphic major transplantation
antigens determining T-cell restriction-specificity,
function and responsiveness

Adv. Immunol. 27, 52-72

Abschließend möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Durchführung meiner Dissertation unterstützt haben:

Prof. Dr. Dr. h.c. mult. A. Mayr für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes am Institut für Blutgruppenforschung und Immunbiologie in Grub.

Prof. Dr. D. O. Schmid, der die Arbeit angeregt und durch seine stets gewährte Unterstützung wesentlich zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen hat.

Dr. S. Cwik, der mich während der gesamten Arbeit im Labor in unermüdlicher Geduld und Freundlichkeit unterstützte.

Dem Staatsgut in Puch für die Möglichkeit der Blutentnahme in seinem Bestand.

Prof. Dr. E. Andresen und Dr. B. Kristensen aus dem Institut für Haustiergenetik der Tierärztlichen Hochschule Kopenhagen für die wertvolle Mitarbeit.

Weiterhin bedanke ich mich bei Frau H. Scheibinger, Frau A. Rawein, Herrn K. Müller und Herrn F. Ziegler sowie bei allen anderen Mitarbeitern des Instituts für die ausgezeichnete technische Hilfe und ihre freundliche Unterstützung.

LEBENS LAUF

Name: Pirkko Harju-Schlipper

Geboren: 28. Juni 1955 in Pielisjärvi, Finnland

Familienstand: Verheiratet

Eltern: Sven Kauko Adrian Harju und seine Ehefrau
Sirkka-Liisa

Schulen: Volksschule in Lappeenranta, Finnland
Städtisches Gymnasium in Lappeenranta

Abitur: 31. Mai 1975

Studium: Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-
Universität München

Tierärztliche
Prüfung: 14. Februar 1984 an der Universität München

Anfertigung der
Dissertation: Anfang 1987 bis 1989 im Institut für Blut-
gruppenforschung und Immunbiologie, München
Grub

